

**Aus der Augenlinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Die pharmakologische Beeinflussung
des Elektrookulogramms (EOG)**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von**

**Hans-Jürgen Rompf
aus Nister-Möhrendorf**

Mainz 1976

Aus der Augenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die pharmakologische Beeinflussung
des Elektrookulogramms (EOG)

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Hans-Jürgen Rompf
aus Nister-Möhrendorf

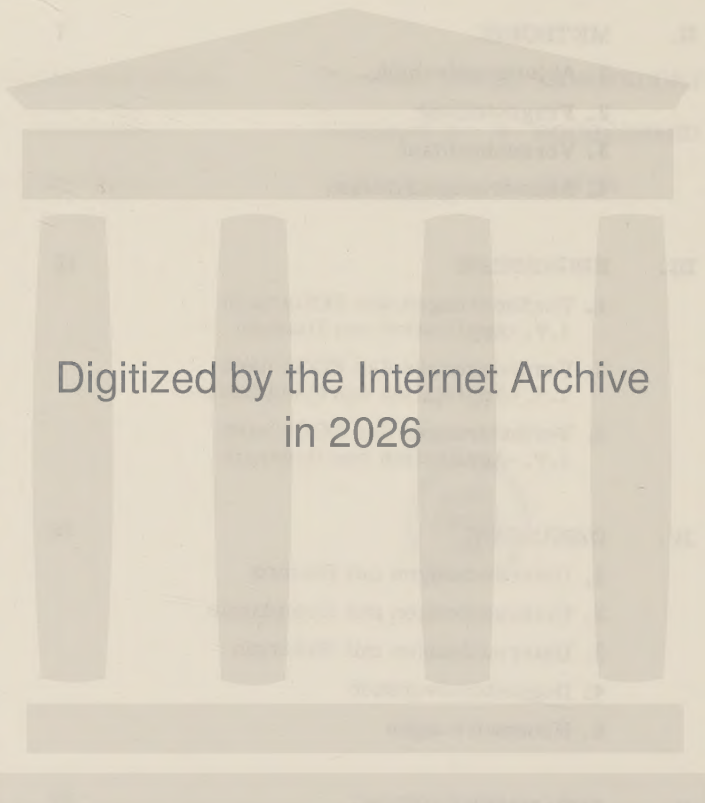
Mainz 1976

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. H. LANGENDORF
1. Gutachter:	Professor Dr. P. HOCHGESAND
2. Gutachter:	Professor Dr. A. NOVER



Inhaltsverzeichnis

I.	EINFÜHRUNG	Seite 1
	1. Einleitung	
	2. Geschichtliches zum EOG	
	3. Physiologische Grundlagen	
II.	METHODIK	7
	1. Ableitungstechnik	
	2. Fragestellung	
	3. Versuchsablauf	
	4. Auswertungskriterien	
III.	ERGEBNISSE	18
	1. Veränderungen des EOGs nach i.v. -Applikation von Diamox	
	2. Veränderungen des EOGs nach i.v. -Applikation von Complamin	
	3. Veränderungen des EOGs nach i.v. -Applikation von Hydergin	
IV.	DISKUSSION	36
	1. Untersuchungen mit Diamox	
	2. Untersuchungen mit Complamin	
	3. Untersuchungen mit Hydergin	
	4. Doppelblindversuch	
	5. Nebenwirkungen	
V.	ZUSAMMENFASSUNG	57
VI.	TABELLEN	59
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	64



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547917_0014

MEINEN ELTERN GEWIDMET

I. EINFÜHRUNG

1. Einleitung

Standardisierte Methoden, um bioelektrische Phänomene im menschlichen Körper zu messen, sind heute wichtiger Bestandteil der Diagnostik in der Medizin, man denke nur an das Elektro-Kardiogramm (EKG) oder das Elektro-Encephalogramm (EEG), speziell am Auge an das Elektro-Retinogramm (ERG) oder das Elektro-Oculogramm (EOG).

Letzteres stellt noch eine relativ junge Meßmethode dar, theoretisch erarbeitet wurde es in den Jahren 1955-1959 durch FRANCOIS et al., ASERINSKY, KRIS, KOLDER u.a., in der Klinik als diagnostisches Hilfsmittel eingeführt durch ARDEN et al. (1962).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob und wie weit das durch die Elektro-Oculographie bestimmte "corneo-retinale Bestandpotential" (Definition s.u.) durch i.v.-Injektion bestimmter Pharmaka verändert werden kann.

2. Geschichtliches zum EOG

Zwischen vorderem und hinterem Augenpol besteht eine elektrische Potentialdifferenz (mittlere Größe ungefähr 1 mV), wobei die Hornhaut gegenüber der Netzhaut positiv geladen ist. Man spricht von dem "Bestand"- oder "Ruhepotential" des Auges. Zuerst beobachtet wurde es durch den Berliner Physiologen DU BOIS-REYMOND am isolierten Schleienauge (1849). Das Bestandpotential ist damit das am Auge am längsten bekannte bioelektrische Phänomen. Zum ersten Male beim Menschen abgeleitet wurde es 1877 (DEWAR), 1880 beobach-

tete HOLMGREN Änderungen unter Belichtung. Die Klärung der Entstehung des corneo-retinalen Bestandpotentials ließ lange auf sich warten. Die Hypothese, daß es sich um einen Verletzungsstrom handele (WALLER 1905), konnte nicht befriedigen, auch nicht die Annahme eines Donnan-Potentials an der Blut-Kammerwasser-Schranke (LEHMANN und MEESMANN 1924) oder die einer ständigen Depolarisation der Sinnesepithelzellen (MÜLLER-LIMMROTH 1959).

1935 wiesen MOWRER, RUCH und MILLER nach, daß das EOG alleine durch eine Verschiebung des Bulbuspotentials bedingt ist, indem sie während der Ableitung Augenbewegungen durchführen ließen. FENN und HURSH (1937) entdeckten die Abhängigkeit der Potentialhöhe vom Ausmaß der durchgeführten Augenbewegungen. MILES beschrieb 1940 eine Abnahme des Bestandpotentials in Dunkelheit. Die Bezeichnung "Electro-Oculogramm" (EOG) für die Ableitung des Bestandpotentials geht auf MARG (1951) zurück, der damit eine Abgrenzung vollzog gegenüber der heute als "Electro-Nystagmographie" bezeichneten Aufzeichnung von Augenbewegungen (nach SCHOTT 1922, MACKENSEN und HARDER 1954).

Die Grundlagen der klinischen Electro-Oculographie wurden erarbeitet, aufbauend auf den oben beschriebenen Ergebnissen und Beobachtungen von verschiedenen Autoren, z.B. von FRANCOIS et al. (1955-1956), ASERINSKY (1955), KRIS (1958), KOLDER (1959) und hauptsächlich von der Arbeitsgruppe um ARDEN (1962).

3. Physiologische Grundlagen

Das menschliche Auge stellt, physikalisch gesehen, einen elektrischen Dipol dar, wobei die Netzhaut den negativen und die Cornea den positiven Pol bilden. Hauptsächlich verursacht wird diese Polung durch das sogenannte "Ruhe-" oder "Bestandpotential" der Netzhaut.

Der Ursprung eben dieses Potentials ist aber noch nicht völlig aufgeklärt. HOLMGREN nahm schon einen retinalen Entstehungsmechanismus an, trotzdem war die Auffassung, es sei durch Muskelpotentiale (Iris-muskel, äußere Augen-muskeln) verursacht, lange vorherrschend. 1936 wiesen allerdings MOWRER et al. nach, daß das Bestandpotential bei einer curarisierten Katze weiterhin ableitbar war, jedoch verschwand nach chemischer Zerstörung der Netzhaut. Näher beleuchtet wurde die Problematik durch die Arbeiten von NOELL (1952 - 1954) über den Stoffwechsel der Retina. NOELL zerstörte selektiv bestimmte Netzhautschichten, nämlich durch Monojodessigsäure, die einen Einfluß auf die Cytochromoxydase hat, das Sinnesepithel, ohne dabei das Pigmentepithel der Netzhaut wesentlich zu verändern bzw. durch Natriumjodat das Pigmentepithel ohne wesentliche Beeinflussung der Sinnesepithelschicht. Interessant war, daß durch Destruktion des Sinnesepithels das ERG erlosch, während das Bestandpotential erhalten blieb. Erst die Zerstörung des Pigmentepithels brachte auch das Bestandpotential zum Erlöschen.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch HECK und PAPST (1957), die darüberhinaus entdeckten, daß das EOG auf Ischämie nicht so empfindlich reagiert wie das ERG. Bei totaler Ischämie entwickelt sich kein Hellgipfel (STEPANIK 1958).

Bei Netzhautablösung wird das EOG ebenfalls pathologisch, wie NOELL, HECK und PAPST fanden. Daraus und aus den oben genannten Ergebnissen schlossen sie (wobei noch beachtet werden muß, daß das Pigmentepithel durch den jeweiligen Adaptationszustand nicht verändert wird), daß die Ursache des Bestandpotentials der Elektrolytstoffwechsel des Pigmentepithels ist, und daß es durch die Photorezeptoren gesteuert wird.

Vollständig geklärt ist aber das Problem noch keineswegs. Die Änderungen des Potentials auf Belichtung, d.h. konkret der Lichtanstieg (s.u.), sind z.Zt. noch nicht zu erklären.

Der ganze Vorgang ist zu langsam, als daß er direkt in Beziehung zur neuronalen Aktivität stehen könnte.

DOWLING und GIBBONS wiesen 1961 eine Beteiligung des Pigmentepithels an der Regeneration des Sehpurpurs nach: bei Belichtung wird der Sehpurpur in der Netzhaut zerstört, ein aktiver Stoffwechselprozeß ist notwendig, um ihn zu ersetzen. Der Vitamin-A-Anteil des isolierten Sehpurpurmoleküls wandert zum Pigmentepithel, wo eben dieser aktive Stoffwechselprozeß abläuft. Im Pigmentepithel entsteht aber auch das Potential für den Lichtanstieg.

ARDEN und KELSEY (1962) postulierten als Faktoren für einen normalen Lichtanstieg:

- a) funktionierende Stäbchen
- b) funktionierendes Pigmentepithel
- c) bestehender Kontakt zwischen Sinnes- und Pigmentepithel
- d) ausreichende Blutversorgung der Chorioidea.

Das EOG wird also immer dann pathologisch sein, wenn einer oder mehrere dieser Faktoren nicht erfüllt sind. Außerdem ist zu beachten, daß das Bestandpotential ein Summenpotential (mass-response) ist und das EOG deshalb unter diesem Ge-

Das Bestandpotential ändert sich, abhängig von den Beleuchtungsverhältnissen, in einer ganz charakteristischen Weise. In Dunkeladaptation sinkt es innerhalb von ungefähr 10 Minuten zu einem sogenannten "Dunkeltal" (dark trough) ab, nach anschließender Helladaptation steigt es nach 8 bis 9 Minuten zu einem sogenannten Hellgipfel (light-peak) an. Bei Fortdauer der Helladaptation sinkt der Hellgipfel wieder zu einem "Tal" ab. Der Vorgang geht in Form einer gedämpften Schwingung weiter und erreicht nach ungefähr 90 Minuten wieder eine Mittel-lage.

KOLDER (1959) machte als erster auf dieses eigenartige Phänomen aufmerksam.

Die Periodendauer der Hellschwingung beträgt nach TÄUMER et al. (1973) $26,9 \pm 2,5$ Minuten, diejenige der Dunkelschwingung $33,4 \pm 3,0$ Minuten. Man spricht von langsamen Oscillationen (slow oscillations), die schnellen Oscillationen (fast oscillations) von ein- bis zweiminütiger Periodendauer (KOLDER und BRECHER 1966) unterlegt sind.

Ob der Abfall zum Dunkeltal einem Alles- oder Nichts-Gesetz unterliegt, wie ARDEN et al. (1962) postulierten, ist noch nicht geklärt, jedenfalls kommen neuere Untersuchungen zu gegensätzlichen Ergebnissen (THALER und HEILIG 1973): Hält man die Versuchsbedingungen konstant und leitet 2 EOGs unmittelbar hintereinander ab, so ist der Beginn der zweiten Dunkelphase immer erniedrigt. Außerdem ist das Dunkeltal immer niedriger nach einem angenommenen vorausgegangenen Hellgipfel als etwa nach dem Auspendeln der Oscillationen (steady state).

Die Höhe des Hellgipfels (in mV) ist in einem weiten Bereich vom Logarithmus der Leuchtdichte abhängig, d.h. der Lichtgipfel ist um so höher, je größer die Umfeldhelligkeit ist (MÜLLER-LIMMROTH, KOLDER, ARDEN). Wenn die Beleuchtungsstärken sich allerdings nur wenig unterscheiden, ist die Differenz in der Hellphase nicht signifikant (MÜLLER et al. 1971). Daraus leitet sich die Begründung ab, die Testvorbereitungen im Dunkelrotlicht durchzuführen, um dadurch den Einfluß von Oscillationen, die etwa durch vorausgegangene Belichtungswechsel in Gang gekommen sind, möglichst herabzumindern.

II. METHODIK

1. Ableitungstechnik

Die Ableitungstechnik hat die Besonderheiten des corneo-retinalen Bestandpotentials zu berücksichtigen. Das Auge stellt, wie oben ausgeführt (Abschnitt I, 3), einen elektrischen Dipol dar, das ein elektrisches Feld um sich aufbaut. Dieses Feld durchsetzt selbstverständlich auch die angrenzenden Haut- und Knochenbezirke und verleiht ihnen ein bestimmtes elektrisches Potential.

Eine direkte Ableitung - die Hornhaut ist gegenüber der Netzhaut positiv geladen, hier müßten auch die Elektroden angebracht werden - ist aus naheliegenden Gründen im klinischen Gebrauch nicht durchführbar. Man bedient sich hier einer indirekten Methode: am inneren und äußeren Lidwinkel werden Hautelektroden aufgeklebt, die zu untersuchende Person führt Augenbewegungen in einem konstanten Winkel durch. Durch diese Augenbewegungen wird das elektrische Feld, das um das Auge herum besteht, mitgedreht, wodurch sich das Potential in den angrenzenden Haut- und Knochenbezirken ändert. Durch die Ableitelektroden am inneren und äußeren Lidwinkel kann man diese Potentialänderung messen. Voraussetzung dafür ist, daß der Winkel der Augenbewegungen konstant bleibt.

Die Potentialverschiebung verläuft bis ungefähr 35 Grad linear zu den Augenbewegungen (MACKENSEN und HARDER 1954, KRIS 1958, ARDEN 1962 u. a.).

Eigene Ableitungstechnik: Die Untersuchung wird in liegender Position in einem elektrisch abgeschirmten und geerd-

ten sogenannten Faradayschen Käfig durchgeführt. Die Testvorbereitung nimmt ungefähr 10 Minuten in Anspruch und wird bei Dunkelrotlicht durchgeführt, was verschiedene Vorteile hat: einmal erreicht man eine relative Dunkeladaptation, zum anderen vermeidet man es auf diese Weise, Oscillationen auszulösen, die den Potentialabfall zum Dunkeltal beeinflussen könnten. Die Pupillen werden medikamentös nicht erweitert. Nach Reinigung der Haut am inneren und äußeren Lidwinkel werden Beckmannsche Hautklebelektroden (Durchmesser 11 mm) angelegt, eine Erd-Elektrode wird auf die Stirn aufgeklebt.

Über der Testperson befindet sich in 70 cm Abstand ein Leuchtkasten von der Größe 80 x 80 cm. 8 Leuchtstoffröhren, die in der Helligkeit stufenlos regulierbar sind, liefern das Licht, eine Milchglasscheibe ist als Diffusor vor den Röhren angebracht.

Auf je einer Kunststoffschiene rechts und links vom Leuchtkasten sind verschiedene Fixationslämpchen befestigt, so daß der Winkel für die Augenbewegungen zwischen ungefähr 30 Grad und 90 Grad variiert werden kann. Bei der Ableitung des Standard-EOGs kommt ein Blickwinkel, der etwas größer als 30 Grad ist, zur Anwendung. Ein außerhalb des Untersuchungsraumes sich befindender Timer steuert die Fixationslämpchen so, daß je zwei Fixationslichter, die für einen bestimmten Blickwinkel stehen, alternierend aufleuchten, d.h. für den konkreten Fall des Standard-EOGs: das rechte Fixationslämpchen brennt 8 Sekunden, das linke 2 Sekunden. Ein Zyklus dauert also 10 Sekunden, auf 1 Minute kommen 6 Zyklen, so daß man pro Minute auch 6 Amplitudenwerte erhält.

Die EOG-Ableitung besteht aus 2 Teilen: aus einer zwölfminütigen Dunkelphase und einer ebensolangen Hellphase (500 LUX).

Während dieser 24 Minuten führt die Testperson dauernd die durch die Fixationslämpchen gesteuerten Blickbewegungen aus.

Die Verstärkung der Potentiale erfolgt in 3 Stufen durch Differenzgleichspannungsverstärker (Gerät Fa. TÖNNIES, Freiburg).

Im Untersuchungsraum befindet sich ein gleichspannungsgekoppelter Vorverstärker, der eine ungefähr tausendfache Vorverstärkung erlaubt.

"Mitten- und Endverstärker befinden sich außerhalb des Untersuchungsraumes. Es handelt sich dabei um einen speziell von der Fa. TÖNNIES gebauten Oculographen (Gerät G 103), wobei jedes Auge einem Kanal zugeordnet ist. Der Mittenverstärker erhält seine Eingangsmodulationen durch einen Eingangswahlschalter und ist ebenfalls gleichspannungsmäßig angekoppelt. Damit durch eine Spannungsverlagerung an den Elektroden keine Null-Linienverschiebung auftreten kann, wird die Null-Linie durch eine automatische Rückstellung des Arbeitspunktes auf einem konstanten Wert gehalten. Eine Zeitkonstante wird aus Gründen der besseren Reproduzierbarkeit der Amplituden also nicht verwendet. Beobachtung der Potentiale, getrennt nach beiden Augen, erfolgt mittels eines Oscilloscops und Aufzeichnung durch einen adaptierten Direktschreiber mit einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/Minute; dadurch entsteht eine EOG-Hüllkurve. Mittelwertrechner (Averager) werden "on-line" nicht eingesetzt" (HOCHGESAND 1974). Um ein Driften der Basislinie zu vermeiden, wird die Null-Linie durch automatische Rückstellung des Arbeitspunktes auf einem konstanten Wert gehalten.

2. Fragestellung

Im Abschnitt I, 3 wurden ausführlich die heutigen Vorstellungen über die Entstehung des EOGs dargelegt, es wird, kurz zusammengefaßt, durch den Stoffwechsel in der Netzhaut gesteuert und ist abhängig von der Durchblutung von Ader- und Netzhaut. Deshalb müßte eine Beeinflussung dieser Faktoren einen meßbaren Einfluß auf das EOG ausüben.

Dies haben in der Vergangenheit mehrere Autoren mit den verschiedensten Methoden nachgewiesen. Subcutane Adrenalininjektionen verursachen einen Anstieg des Potentials (KOLDER, SCARPATETTI 1958), Sauerstoffgabe ebenfalls (KOLDER 1959). Infundiert man eine 30 %ige Glucoselösung, so wird der ARDEN-Quotient größer, allerdings nur bei normalen, nicht bei Testpersonen mit einer diabetischen Stoffwechsellage. BALIK und VAN LITH (1970), die dies entdeckten, nahmen an, daß es sich dabei um ein spezifisches Symptom der diabetischen Retinopathie handele.

Doch nicht nur auf biochemischem, sondern auch auf rein physikalischem z.B. mechanischem Wege kann die Größe des corneo-retinalen Bestandpotentials beeinflusst werden. Druck auf den Bulbus und die dadurch hervorgerufene Ischämie führt zu einem Potentialabfall (HECK und PAPST 1957, ARDEN und KELSEY 1962), ein relativ geringfügig erhöhter Druck, der noch keineswegs zur Ischämie führt, hat ebenfalls einen Potentialabfall zur Folge (STEPANIK 1958). Gleiches, nämlich ein erniedrigtes Bestandpotential, findet man auch beim Glaucoma chronicum, also beim erhöhten Augeninnendruck.

Verschiedene Medikamente, die auf die für die Entstehung des Bestandpotentials verantwortlichen Augengewebe wirken,

führen zu einer Änderung der Potentialhöhe. Man denke nur an das Resochin, das eine zunächst reversible, später irreversible Retinopathie verursacht. Das EOG dient hier in der Klinik als Indikator für die Schwere der Retinopathie, man kann mit seiner Hilfe eine solche diagnostizieren, bevor sie organisch manifest wird, d.h. bevor man sie mit dem Augenspiegel erkennen kann und damit schon zu einem Zeitpunkt, zu dem sie noch reversibel ist.

Ausgehend von diesen Kenntnissen schien es interessant, aus dem Problemkreis zwei Fragen herauszugreifen und näher zu bearbeiten, nämlich:

- a) ob durch medikamentöse Blockierung des Fermentes Carboanhydrase (und daraus resultierender Senkung des intraocularen Druckes) eine meßbare Änderung in der Höhe des corneo-retinalen Bestandpotentials eintritt;
- b) ob durch pharmakologische Einflußnahme auf die Durchblutung des Auges eine meßbare Änderung in der Höhe des corneo-retinalen Bestandpotentials eintritt.

Ausgehend von einer Mitteilung von KOLDER, der eine EOG-Beeinflussung durch Diamox¹ feststellte, führten wir drei Meßreihen durch. Dabei ordneten wir Diamox¹ unserer ersten Fragestellung zu, während die Pharmaka Complamin¹ und Hydergin¹ als gefäßaktive Substanzen für die zweite Problemstellung ausgewählt wurden.

¹Bei diesen Bezeichnungen handelt es sich um eingetragene Warenzeichen. Im folgenden Text werden sie nicht mehr besonders kenntlich gemacht.

3. Versuchsablauf

Untersucht wurden jeweils fünf augen- und kreislauf-gesunde Versuchspersonen männlichen und weiblichen Geschlechts. Das EOG wurde in der in Abschnitt II, 1 beschriebenen Weise abgeleitet. Jeder Versuch bestand aus zwei Teilen: aus einem sogenannten Test-EOG, bei dem während der Ableitung in der Dunkelphase nach der 8. und vor der 10. Minute das jeweilige Medikament i. v. appliziert wurde (weiterer Versuchsablauf wie im Standard-EOG), und aus einem Kontroll-EOG (ohne Injektion), welches an einem der folgenden Tage abgeleitet wurde. Der Abstand der beiden Versuche wurde so gewählt, daß auf Grund der Halbwertszeit der verwendeten Substanzen eine Wirkung des jeweiligen Medikamentes auf das Kontroll-EOG ausgeschlossen werden konnte.

Während der i. v. -Injektion, bei Complamin durch die spezifische Wirkung des Präparates (s. Abschnitt IV, 5) auch noch ungefähr 5 Minuten danach, treten in der EOG-Hüllkurve durch unkontrollierte bzw. verkrampfte Blickbewegungen Unregelmäßigkeiten auf, so daß einzelne Amplitudenmeßwerte in der Auswertung fehlen.

Vor Versuchsbeginn hielten sich alle Testpersonen ungefähr 20 Minuten im Labor auf, so daß damit der Einfluß von Belichtungsänderungen auf die Potentialoscillation (über den Einfluß von Belichtungsänderungen vgl. TÄUMER et al. 1973) gemindert werden konnte. Im Hinblick auf die Versuchsbedingungen muß dies als Beitrag zur Standardisierung des Versuchsablaufs gewertet werden, wo angestrebt wird, als einzige variable Testgröße die Injektion des Medikamentes bzw. seine Wirkung auf das EOG zu erhalten.

4. Auswertungskriterien

Zunächst werden die Amplitudenwerte (in mm) für jede volle Minute (beginnend bei 0 Minute und endend bei 24 Minuten) in einer Rohwerttabelle erfaßt; d.h. von den 6 Amplitudenmeßwerten, die man für jede Minute erhält (s. S. 8), wird der jeweils letzte als "Kennwert" für die abgelaufene Minute in die Auswertung aufgenommen. Dies ist möglich, weil die Schwankungen des corneo-retinalen Bestandpotentials relativ träge sind und man deshalb mit dem "Minutenraster" eine ausreichend exakte Information über den Kurvenverlauf erhält. Um einen verläßlichen Bezugswert zu erhalten, der sowohl für das Kontroll- als auch das Test-EOG brauchbar ist und einen direkten Vergleich der beiden Kurven erlaubt, werden für die jeweilige EOG-Hüllkurve die Meßwerte für die ersten 8 Minuten gemittelt und gleich 100 % gesetzt. (Man verwendet die Meßwerte der ersten 8 Minuten deswegen, weil auch im Test-EOG während dieser Zeit ein medikamentöser Einfluß auf das Bestandpotential noch nicht gegeben ist und daher dieser Kurventeil den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterworfen ist wie der entsprechende im Kontroll-EOG. Beide dürfen von daher gleich 100 % gesetzt und als Bezugsgröße für einen deskriptiven Vergleich der beiden Kurven angesehen werden; (Kritik s.u.). Die übrigen Amplitudenwerte werden nun in Prozent dieses Basiswertes (%BW) umgerechnet. Wenn man in einem Koordinatensystem die Prozentwerte gegen die Zeit aufträgt, kann man die Wirkung des Medikamentes auf das EOG, sollte eine solche bestehen, auch rein optisch darstellen.

Mittelt man die Amplitudenwerte von jeweils allen 5 Versuchspersonen bzw. 10 Augen und wendet die gleiche Umrechnung an, so erhält man Mittelwerte von allgemeinerer, allerdings auch

nur deskriptiver Aussagekraft, die einen Vergleich der Mittelwerthüllkurven gestatten.

Die Gründe dafür, daß man bei der angewendeten Versuchsanordnung und dem spezifischen Auswertungsverfahren immer nur deskriptive Aussagen machen kann, sind folgende:

- a) Es bestehen inter- und intraindividuelle Schwankungen bezüglich des Schwingungsvorgangs des Bestandpotentials nach Belichtungsänderung. TÄUMER et al. (1973) untersuchten dieses Problem und geben in ihrer Arbeit folgende Ergebnisse an:

"Bei Einzelpersonen beträgt die relative Standardabweichung 3 - 6 %, für mehrere Versuchspersonen 7 - 11 %. Die Periodendauer der Hellschwingung beträgt $26,9 \pm 2,5$ Minuten, diejenige der Dunkelschwingung $33,4 \pm 3,0$ Minuten. Sowohl die inter- als auch intraindividuelle relative zeitliche Streuung ist mit etwa 8 % gleich groß. Die verschiedenen Periodendauern der Schwingung bedingen im klinischen EOG-Test mit seiner festen Periode von 24 Minuten (12 Minuten dunkel - 12 Minuten hell) einen Amplitudenunterschied von 15-20 %."

- b) Der Einfluß von vorhergehenden Belichtungsänderungen und dadurch ausgelösten Oscillationen, die denjenigen während der EOG-Ableitung durch die Dunkeladaptation und den nachfolgenden "Hellsprung" ausgelösten Schwingungen unterlegt sind (vgl. TÄUMER et al. 1973), kann trotz der oben umrissenen Versuche einer weitgehenden Standardisierung des Versuchsablaufs nicht ganz ausgeschlossen werden und ist quantitativ sehr schwer abzuschätzen.
- c) Bei der Berechnung des Mittelwertes aus den Werten der ersten 8 Minuten geht man formal davon aus (wenn man diesen Wert gleich 100 % setzt), daß man sich sowohl im

Test- wie im Kontroll-EOG in der gleichen Phase der Dunkelschwingung (also z.B. im Abfall zum Dunkeltal) befindet. Das ist jedoch keineswegs gegeben, weder bei einem intraindividuellen noch bei einem interindividuellen Vergleich. Bei einer Versuchsperson (Versuchsreihe Diamox, 2. Versuchsperson) traten z.B. während der Testvorbereitung Schwierigkeiten mit den Elektroden auf, so daß die Dunkeladaptation (Dunkelrotlich) zeitlich beträchtlich verlängert war im Vergleich zu den anderen Versuchspersonen und man sich bei der Ableitung bestimmt in einer von den übrigen Ableitungen verschiedenen Phase der Dunkeloscillation befand.

Fällt bei der Berechnung des Basiswertes ($= 100\%$) das Potential gerade zum Dunkeltal ab, so wird der nachfolgende Hellgipfel bei der Umrechnung ins Verhältnis gesetzt zu einem größeren Wert als z.B. bei der Berechnung des Basiswertes aus 9 Werten, die im Dunkeltal selbst, also am unteren Umkehrpunkt der Dunkeloscillation liegen. Durch dieses Verfahren kommt ein systematischer Fehler in die Auswertung, der ebenfalls sehr schwer abzuschätzen ist.

Bei einer anderen Versuchsperson (Versuchsreihe Diamox, 4. Versuchsperson) wurde während der Ableitung des Test-EOGs die Dunkelphase um 3 Minuten verlängert, da sich während der Injektion durch die verständliche Nervosität des Probanden die Elektrode am rechten äußeren Lidwinkel gelöst hatte.

Hier muß man in Betracht ziehen, daß jede Helligkeitsänderung eine Oscillation auslöst, die erst nach unge-

fähr 2 Stunden vollständig abgeklungen ist. Die Dunkeloscillation ist daher der durch den Hell-sprung ausgelösten Schwingung unterlegt. Ein zeitlich synchron mit dem Hellgipfel auftretendes Dunkeltal wird den Hellgipfel erniedrigen, ein Dunkelgipfel wird ihn erhöhen. Speziell bei dieser Versuchsperson wird man also die Aussage der EOG-Hüllkurve bezüglich des Hellgipfels kritisch beurteilen müssen, da man durch die verlängerte Dunkelphase nicht innerhalb der Standardbedingungen geblieben ist.

Sinngemäß angewandt auf das, was vorher gesagt wurde, ist dies sicher ein Unsicherheitsfaktor, der bei allen Ableitungen in Betracht gezogen werden muß und der eben auch den Einfluß vorhergehender Belichtungsänderungen erklärt.

- d) Die absolute Größe des Potentials (in μV) hängt von den Ableitbedingungen ab, d.h. konkret von der Struktur des Gewebes unter den Ableitelektroden und vom Hautwiderstand, der die Potentialhöhe entscheidend beeinflusst. Hier bestehen von Versuchsperson zu Versuchsperson ganz unterschiedliche Bedingungen.

Aus alldem ergibt sich, daß bei den gegebenen Versuchsbedingungen nur ein deskriptiver Kurvenvergleich möglich ist und auch dieser nur, wenn der betrachtete Effekt in seiner Tendenz sehr eindeutig ist, d.h. wenn z.B. eine Erniedrigung des Hellgipfels bei allen Versuchspersonen durch ein bestimmtes Medikament hervorgerufen wird und bei der Mittelwertkurve aus allen 5 Versuchen der Amplitudenwert (in %BW) des Hellgipfels der Test-EOGs eindeutig unter demjenigen der Kontroll-EOGs liegt.

"Eindeutig" soll dahingehend verstanden werden, daß der Differenzwert, betragsmäßig gesehen, beträchtlich über dem Betrag liegen soll, der sich als Differenz maximal ergeben könnte durch das Vorgeben einer festen Periodendauer bei der Ableitung eines Standard-EOGs. Der Unterschied muß deshalb beträchtlich sein, weil auch noch die oben unter Punkt b, c und d genannten Fehlerquellen berücksichtigt werden müssen.

Man kann allerdings davon ausgehen, daß in einem Kollektiv ein Parameter sowohl nach oben als auch nach unten streut, was sich bei der Mittelwertbildung im Sinne einer Aufhebung auswirken würde.

Aus allen diesen Überlegungen leitet sich die Berechtigung für das gewählte Auswertungsverfahren und seine Interpretation ab.

III. ERGEBNISSE

1. Veränderungen des EOGs nach i. v. -Applikation von Diamox

Untersucht wurde ein Kollektiv von 5 augen- und kreislaufgesunden Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren (Versuchsablauf s. Abschn. II, 3, injizierte Dosis 500 mg Diamox i. v.). Als Ergebnis werden jeweils die in (%BW) umgerechneten Werte angegeben.

Als Charakteristika für die einzelnen Versuchspersonen werden erfaßt: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht (Größe und Gewicht werden deshalb aufgeführt, weil immer die gleiche Dosis gespritzt wurde und daher bei den verschiedenen Versuchspersonen eine ganz unterschiedliche Relation Dosis - Körpergewicht gegeben ist, was bei einem im Rahmen dieser Arbeit nicht möglichen quantitativen Vergleich der EOG-Hüllkurven sehr von Interesse wäre.)

Als Kenndaten für die umgerechnete EOG-Hüllkurve dienen die Werte, die auch zur Berechnung des ARDEN-Quotienten herangezogen werden, nämlich der niedrigste Wert aus der Dunkeloscillation und der Wert des Hellgipfels. Außerdem wird jeweils der Zeitpunkt angegeben, zu dem diese Extremwerte auftreten (beim Kontroll-EOG wird darauf verzichtet, den Extremwert während der Dunkelphase anzugeben, da dieser sich immer nur unwesentlich von 100 % BW unterscheidet und sich ohnehin alle Vergleiche auf diesen Festwert, nämlich 100 % BW, beziehen. Beim Test-EOG wird er angegeben, weil hier offensichtlich das Medikament

1. Versuchsperson (Abb. 1a - 1 d):

20jährige weibliche Testperson

Größe: 161 cm

Gewicht: 52,5 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 234 % BW - 18. Minute

OS: 222 % BW - 18. Minute

b) Test-EOG:

Dunkeltal: OD: 70 % BW - 10.-12. Minute

OS: 48 % BW - 12. Minute

Hellgipfel: OD: 171 % BW - 18.-20. Minute

OS: 191 % BW - 18. Minute

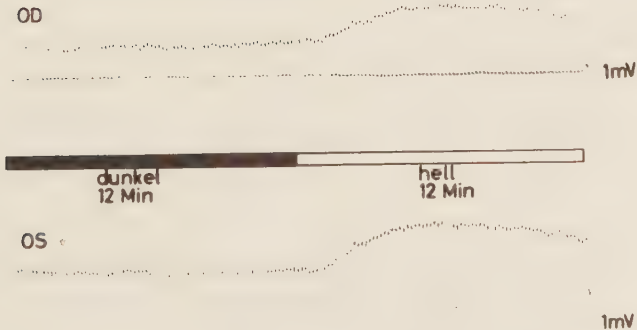


Abb. 1a: Kontroll-EOG (Ableitung der Augenbewegungen) ohne Injektion eines Medikamentes, oben rechtes und unten linkes Auge (OD = Oculus dexter, OS = Oculus sinister).

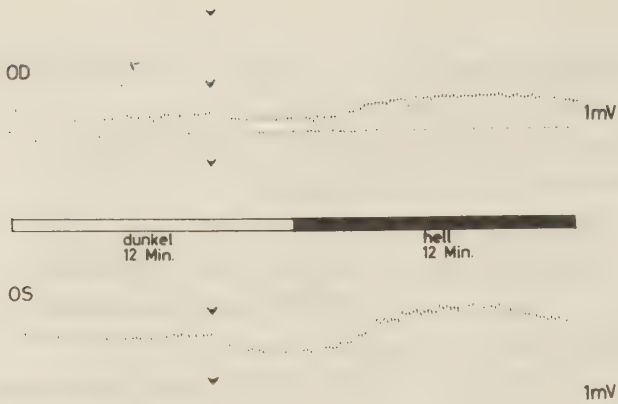


Abb. 1b: Test-EOG (Ableitung der Augenbewegungen) i. v. -Injektion von 500 mg Diamox nach der 8. Minute der Dunkelphase, oben rechtes und unten linkes Auge, Versuchsperson wie Abb. 1 a.

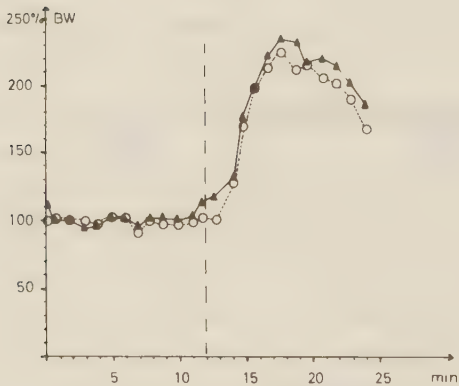


Abb. 1c: Graphische Darstellung des Kontroll-EOGs; zur Erläuterung des Umrechnungsverfahrens s. Abschn. II, 4, S. 14-16.

▲ = rechtes Auge

○ = linkes Auge

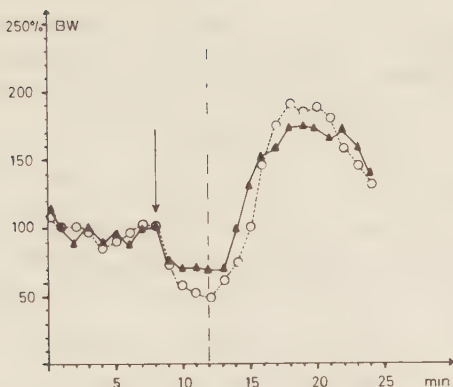


Abb. 1d: Graphische Darstellung des Test-EOGs
(i. v. -Injektion von 500 mg Diamox nach der
8. Minute der Dunkelphase);
zur Erläuterung des Umrechnungsverfahrens
s. Abschn. II, 4, S. 14-16.
▲ = rechtes Auge ○ = linkes Auge

2. Versuchsperson :

23jährige männliche Testperson

Größe: 185 cm

Gewicht: 70 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 213 % BW - 17./18. Minute

OS: 195 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Dunkeltal: OD: 50 % BW - 12. Minute

OS: 47 % BW - 12. Minute

Hellgipfel: OD: 144 % BW - 19. Minute

OS: 168 % BW - 17./18. Minute

(Durch Schwierigkeiten mit den Elektroden vor dem Kontroll-EOG war bei diesem Versuchsteil die Dunkeladaptation verlängert.)

3. Versuchsperson:

22jährige männliche Testperson

Größe: 177 cm

Gewicht: 74 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 291 % BW - 20. Minute

OS: 246 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Dunkeltal: OD: 94 % BW - 12. Minute

OS: 82 % BW - 12. Minute

Hellgipfel: OD: 159 % BW - 20. Minute

OS: 144 % BW - 20. Minute

(Auffällig bei dieser Versuchsperson ist, daß die Ableitung des EOGs in der Dunkelphase offensichtlich sowohl beim Kontroll- als auch beim Test-EOG im ansteigenden Teil der Oscillation liegt, woraus sich der relativ hohe Wert für das Dunkeltal nach Diamox-Injektion erklärt.)

4. Versuchsperson:

24jährige männliche Testperson

Größe: 184 cm

Gewicht: 68 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 198 % BW - 18. Minute

OS: 270 % BW - 20. Minute

b) Test-EOG:

Dunkeltal: OD: 53 % BW - 13. Minute

OS: 57 % BW - 11. Minute

Hellgipfel: OD: 274 % BW - 22. Minute

OS: 266 % BW - 22. Minute

Bei der Ableitung des Test-EOGs wurde die Dunkelphase um 3 Minuten verlängert, da sich während der Injektion durch die verständliche Nervosität der Versuchsperson die rechte äußere Elektrode gelöst hatte. Deshalb wird der spezifische Effekt von Diamox auf das corneo-retinale Bestandpotential des rechten Auges erst nach Reposition der Elektrode sichtbar, daher die zeitliche Verschiebung der Extremwerte, auch in der Hellphase, die wie üblich 12 Minuten dauerte (vergl. dazu auch Abschn. II, 4c).

5. Versuchsperson:

22jährige männliche Testperson

Größe: 168 cm

Gewicht: 68 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 226 % BW - 18./19. Minute

OS: 220 % BW - 17. Minute

b) Test-EOG:

Dunkeltal: OD: 72 % BW - 12. Minute

OS: 73 % BW - 11. Minute

Hellgipfel: OD: 173 % BW - 19. Minute

OS: 175 % BW - 19. Minute

Betrachtet man die angegebenen Kenndaten vergleichend, so deutet sich die Tendenz an, die sehr deutlich sich ausprägt in den EOG-Mittelwertkurven der 5 Versuchspersonen (Abb. 2, Tab. I, 1, I, 2), nämlich:

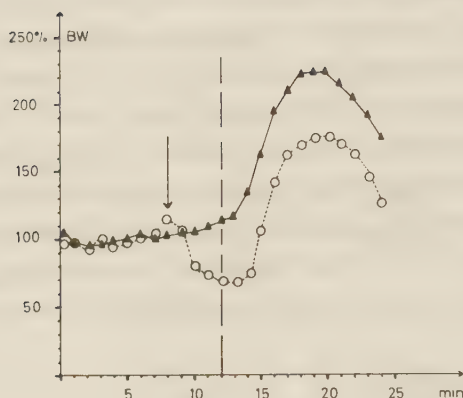


Abb. 2: EOG-Mittelwertkurven von 5 Versuchspersonen

▲ Mittelwertkurve aus allen Kontroll-EOGs

○ Mittelwertkurve aus allen Test-EOGs

(i. v. -Injektion von 500 mg Diamox nach der 8. Minute der Dunkelphase, Dunkelphase um 45 % BW gegenüber dem Kontroll-EOG erniedrigt); zur Erläuterung des Umrechnungsverfahrens s. Abschn. II, 4.

Nach Diamox-Injektion sinkt das corneo-retinale Bestandpotential innerhalb einer Minute nach Beendigung der Injektion ab, bemerkenswert ist die Steilheit des Potentialabfalls. Der Extremwert ist um 45 % BW gegenüber dem zeitlich entsprechenden Wert aus der Kontrollkurve erniedrigt. Bezieht man den Hellgipfel auf das Dunkeltal nach Diamox-Injektion, so scheint er nur unwesentlich beeinflusst, sowohl bezüglich der Amplitudenhöhe als auch der Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels, bezieht man ihn jedoch auf 100 % BW, so ist er um 47 % BW gegenüber der Kontrollkurve erniedrigt, also etwa um den gleichen Betrag, um den

das Potential nach der Injektion in der Dunkelphase absinkt. Betrachtet man jetzt noch einmal die Werte der Einzelversuche und bildet die entsprechenden Differenzen, so findet man in allen Fällen das gleiche Verhalten, abgesehen von der 4. Versuchsperson, bei der der Hellgipfel (des rechten Auges) im Test-EOG überhöht erscheint.

Allerdings ist hier die Aussagekraft der Werte eingeschränkt, da, wie oben schon angemerkt, während der Ableitung Schwierigkeiten mit den Elektroden auftraten (durch erhöhte Tränensekretion) und beim Andrücken durchaus Widerstandsänderungen eingetreten sein können. Besonders wahrscheinlich wird dies dadurch, daß beim linken Auge der Hellgipfel im Test-EOG gegenüber dem Kontroll-EOG um 10 % BW erniedrigt erscheint. (Hellgipfel des Kontroll-EOGs 270 % BW, Hellgipfel des Test-EOGs 260 % BW), während beim rechten Auge, an dem die Elektrode sich gelöst hatte, der Hellgipfel des Test-EOGs gegenüber dem Kontroll-EOG um 86 % BW erhöht ist (Hellgipfel des Kontroll-EOGs 188 % BW, Hellgipfel des Test-EOGs 274 % BW). Hier ist also am rechten Auge das Verhalten der Kurve gerade umgekehrt wie in allen anderen Fällen.

2. Veränderungen des EOGs nach i. v. -Applikation von Complamin

Die Vorbemerkungen, die bei Diamox gemacht wurden, gelten sinngemäß auch für Complamin. Die injizierte Dosis betrug bei dieser Versuchsreihe jeweils 300 mg. Zunächst seien wieder die Kenndaten der Einzelkurven genannt, wobei diesmal auch beim Test-EOG auf den Wert für die Dunkeloscillation verzichtet wird, weil in der Dunkelphase keine medikamentös bedingten Veränderungen auftreten.

1. Versuchsperson (Abb. 3a, 3b):

23jährige männliche Testperson

Größe: 175 cm

Gewicht: 65 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellipfel: OD: 250 % BW - 20. Minute

OS: 234 % BW - 20. Minute

b) Test-EOG:

Hellipfel: OD: 194 % BW - 19. Minute

OS: 198 % BW - 20. Minute

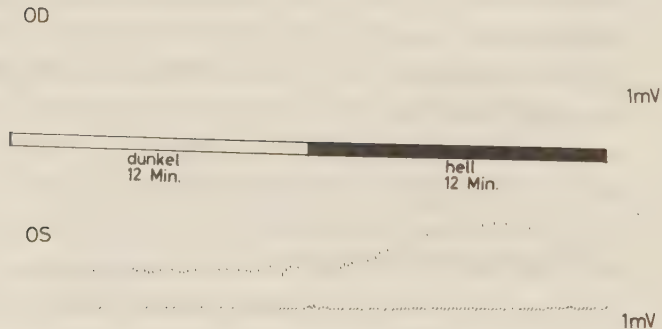


Abb. 3a: Kontroll-EOG (Ableitung der Augenbewegungen) ohne Injektion eines Medikamentes, oben rechtes und unten linkes Auge (OD = Oculus dexter, OS = Oculus sinister).

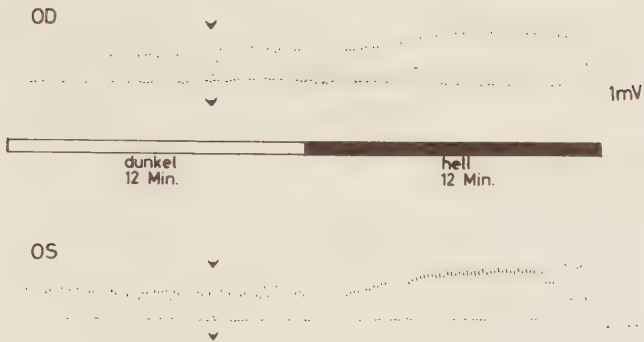


Abb. 3b: Test-EOG (Ableitung der Augenbewegungen)
i. v. -Injektion von 300 mg Complamin nach der
8. Minute der Dunkelphase,
oben rechtes und unten linkes Auge,
Versuchsperson wie Abb. 3a.

2. Versuchsperson:

22jährige weibliche Testperson

Größe: 157 cm

Gewicht: 47 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 188 % BW - 20. Minute

OS: 215 % BW - 21. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 140 % BW - 19. Minute

OS: 164 % BW - 19. Minute

3. Versuchsperson:

20 jährige weibliche Testperson

Größe: 167 cm

Gewicht: 55 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 216 % BW - 19. Minute

OS: 238 % BW - 18. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 174 % BW - 21. Minute

OS: 218 % BW - 21./22. Minute

4. Versuchsperson:

21jährige männliche Testperson

Größe: 180 cm

Gewicht: 77 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 242 % BW - 20. Minute

OS: 242 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 210 % BW - 19./20. Minute

OS: - - -

(wegen Elektrodenfehler nicht
auswertbar; das corneo-retinale
Bestandpotential steigt während
der Vorbereitung zur Injektion
zwischen der 7. und 8. Minute
im Sinne eines plötzlich erniedrig-
ten Widerstandes sprunghaft um
38 % BW an, hervorgerufen etwa
durch Flüssigkeit (Schweiß ?)
zwischen Haut und Elektrode.)

5. Versuchsperson:

24jährige weibliche Testperson

Größe: 170 cm

Gewicht: 58 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 230 % BW - 19. Minute

OS: 254 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 183 % BW - 19. Minute

OS: - - -

(nicht auswertbar, da Potential-
sprung zwischen 18. und 19. Mi-
nute. Der Hellgipfel dürfte aber
ungefähr in der Größenordnung
des rechten Auges liegen, wie aus
der weiteren Kurvenform geschlos-
sen werden kann.)

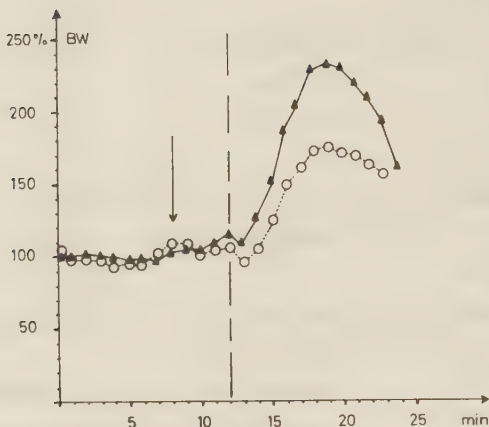


Abb. 4: EOG-Mittelwertkurven von 5 Versuchspersonen

▲ Mittelwertkurve aus allen Kontroll-EOGs

○ Mittelwertkurve aus allen Test-EOGs

(i.v. Injektion von 300 mg Complamin nach der 8. Minute der Dunkelphase, Hellgipfel um 56 % BW gegenüber dem Kontroll-EOG erniedrigt); zur Erläuterung des Umrechnungsverfahrens s. Abschn. II, 4.

Auch bei dieser Versuchsreihe können die Mittelwertkurven (Abb. 4) bzw. die entsprechenden Tabellen (Tab. I, 1 und I, 2) die Tendenz, die sich in den Einzelwerten andeutet, bestätigen, d. h. konkret: die Dunkelphase des EOGs wird durch Injektion von Complamin nicht beeinflusst. Der Anstieg zum Hellgipfel jedoch ist stark abgeflacht, der Extremwert um 56 % BW gegenüber dem Kontroll-EOG erniedrigt, wobei die Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels unbeeinflusst bleibt (Hellgipfel des Kontroll-EOGs 230 % BW - 19. Minute, Hellgipfel des Test-EOGs 174 % BW - 19. Minute).

Sehr schön belegen dies die Originalkurven von Versuchsperson 1 in Abb. 3a und 3 b (s.o.).

3. Veränderungen des EOGs nach Applikation von Hydergin

Hydergin bietet von den 3 Medikamenten im Hinblick auf eine Beeinflussung des corneo-retinalen Bestandpotentials das uneinheitlichste Bild. Untersucht wurde wiederum ein Kollektiv von 5 augen- und kreislaufgesunden Versuchspersonen männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter zwischen 21 und 29 Jahren.

1. Versuchsperson (Abb. 5a und 5b):

21jährige weibliche Testperson

Größe: 164 cm

Gewicht: 52 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 190 % BW - 19. Minute

OS: 174 % BW - 18.-21. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 155 % BW - 18./19. Minute

OS: 156 % BW - 18. Minute

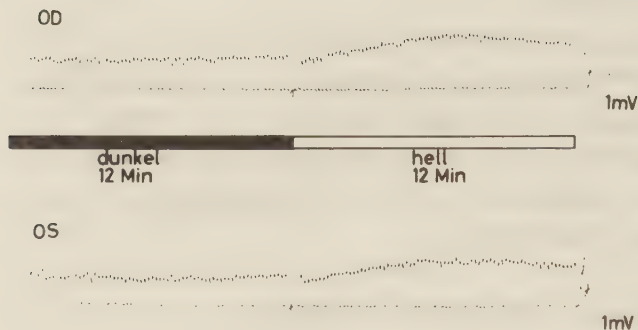


Abb. 5a: Kontroll-EOG (Ableitung der Augenbewegungen) ohne Injektion eines Medikamentes, oben rechtes und unten linkes Auge (OD = Oculus dexter, OS = Oculus sinister).

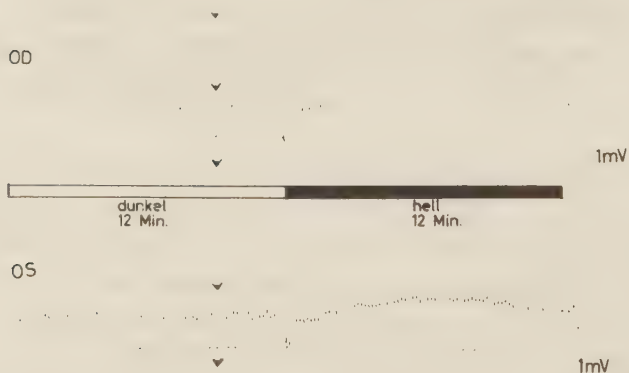


Abb. 5b: Test-EOG (Ableitung der Augenbewegungen); i. v. -Injektion von 0,3 mg Hydergin nach der 8. Minute der Dunkelphase; oben rechtes und unten linkes Auge, Versuchsperson wie Abb. 5a.

2. Versuchsperson:

29jährige männliche Testperson

Größe: 168 cm

Gewicht: 66 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 178 % BW - 19. Minute

OS: 219 % BW - 20. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 186 % BW - 19. Minute

OS: 183 % BW - 19./20. Minute

3. Versuchsperson:

29jährige männliche Testperson

Größe: 180 cm

Gewicht: 75 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 216 % BW - 20. Minute

OS: 256 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 202 % BW - 19. Minute

OS: 210 % BW - 19. Minute

4. Versuchsperson:

25jährige männliche Testperson

Größe: 170 cm

Gewicht: 86 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 245 % BW - 19. Minute

OS: 298 % BW - 19. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 217 % BW - 17./18. Minute

OS: 205 % BW - 17. Minute

5. Versuchsperson:

26jährige männliche Testperson

Größe: 182 cm

Gewicht: 79 kg

a) Kontroll-EOG:

Hellgipfel: OD: 236 % BW - 19. Minute

OS: 220 % BW - 20. Minute

b) Test-EOG:

Hellgipfel: OD: 222 % BW - 19. Minute

OS: 262 % BW - 19. Minute

Die Dunkelphase bleibt durch Hydergin unbeeinflusst, bezüglich des Hellgipfels sind die Ergebnisse uneinheitlich, meist ist er erniedrigt, einmal allerdings unbeeinflusst und einmal erhöht. Auch die Mittelwertkurve (Abb. 6, Tab. I, 1 und I, 2) hilft nicht weiter.

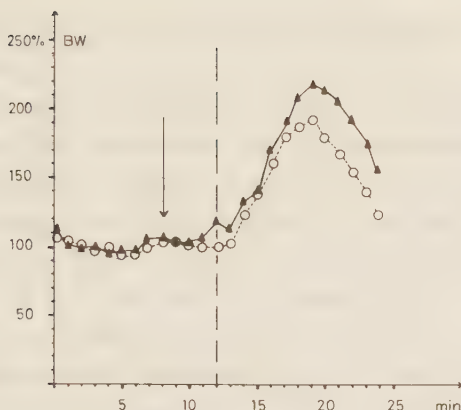


Abb. 6: EOG-Mittelwertkurven von 5 Versuchspersonen

▲ Mittelwertkurve aus allen Kontroll-EOGs

○ Mittelwertkurve aus allen Test-EOGs

(i. v. -Injektion von 0,3 mg Hydergin nach der 8. Minute der Dunkelphase, Hellgipfel um 25 % BW gegenüber dem Kontroll-EOG erniedrigt); zur Erläuterung des Umrechnungsverfahrens s. Abschn. II, 4.

Zwar liegt auch hier der Hellgipfel der Test-Kurve um 28 % BW niedriger als derjenige der Kontroll-Kurve, die Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels bleibt ebenfalls unbeeinflusst. Die Kriterien für eine eindeutige Aussage, die in Abschnitt II, 4 umrissen wurden, sind damit allerdings nicht erfüllt.

IV. DISKUSSION

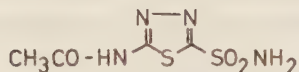
In Abschnitt II, 2 wurden die 3 Versuchsreihen unter 2 Gesichtspunkten typisiert (Augeninnendruck, Gefäßaktivität). Vergleicht man die in Abschnitt III beschriebenen Mittelwertkurven (Abb. 2, 4, 6), die man als Resultat dieser 3 Versuchsreihen erhält, so wird deutlich, daß die Ergebniskurven der unter dem Gesichtspunkt "Gefäßaktivität" getesteten Medikamente auf eine unterschiedliche Reaktionsweise des corneo-retinalen Bestandpotentials auf i. v. -Injektion des betreffenden Präparates hindeuten. Wird die vorgegebene Typisierung beibehalten, so muß man den zweiten Punkt unterteilen, so daß man 3 mögliche Reaktionen des corneo-retinalen Bestandpotentials erhält, obgleich 2 Medikamente auf die Durchblutung der für die Entstehung des Bestandpotentials verantwortlichen Augenstrukturen Einfluß nehmen.

Will man verstehen, warum das Bestandpotential auf ein bestimmtes Medikament so und nicht anders reagiert, so muß man den pharmakologischen Gesichtspunkt ganz in den Vordergrund stellen. Deshalb sei im folgenden näher auf die einzelnen Medikamente eingegangen.

1. Untersuchungen mit Diamox

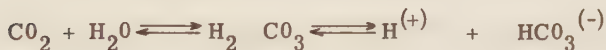
Nach Injektion von Diamox sinkt das corneo-retinale Bestandpotential rasch und signifikant ab. Es ist unwahrscheinlich, daß dieser Effekt auf eine Gefäßaktivität des verwendeten Medikamentes zurückgeht, da er bei den Präparaten, die unter diesem Gesichtspunkt ausgewählt wurden, nicht erkennbar ist.

Bei Diamox handelt es sich um die Verbindung
Acetazolamid.



(nach EHRHART, G., RUSCHIG, H. 1972)

Acetazolamid ist ein Hemmer des Fermentes Carboanhydrase, welchem im Organismus eine erhebliche Bedeutung zukommt, es katalysiert eine der wichtigsten Stoffwechselreaktionen, nämlich:



Die molekularen Dimensionen von H_2CO_3 und des aktiven Zentrums der Carboanhydrase sind identisch. Dies läßt vermuten, daß die Carboanhydrase eine zu den H_2CO_3 -Molekülen komplementäre "Form" hat. Gleiches gilt für die in der Klinik gebräuchlichen Carboanhydrase-Blocker (identische molekulare Dimensionen, "komplementär" zur Carboanhydrase), also auch Acetazolamid. Beim Wirkungsmechanismus dieser Carboanhydrase-Blocker dürfte es sich also um eine sogenannte "kompetitive Hemmung" handeln, bei der das relative Ausmaß der Hemmung vom Konzentrationsverhältnis Inhibitor/Substrat abhängt. Auffallend ist die lange Wirkung von Acetazolamid auf das Auge, sie kann wohl durch die Tatsache erklärt werden, daß pharmakologisch wirksame

Substanzen in den Körpersäften sich nicht einfach nach den Gesetzen der (zufälligen) Diffusion verteilen, sondern - was auch logisch und dem Biochemiker durchaus vertraut ist - nach dem Konzept einer spezifischen chemischen Affinität einer Substanz zu den physiologischen Strukturen, auf die sie wirkt (HAVENER 1970).

Beweisen kann man das im speziellen Fall von Acetazolamid durch i. v. -Injektion der mit radioaktivem S markierten Substanz. Friert man das Auge 2 Stunden post injectionem ein, fertigt Gefrierschnitte an und untersucht diese autoradiographisch, so findet man eine signifikant höhere Konzentration von Acetazolamid in Iris und Ciliarkörper (GOREN et al. 1961, vgl. auch BHATTACHERJEE 1971). Gleichzeitig erhält man auf diese Weise ein entscheidendes Indiz für die Angriffsstelle von Diamox im Auge (BHATTACHERJEE 1971).

Um die Wirkung einer Acetazolamid-Injektion auf das EOG verstehen zu können, muß man zweierlei berücksichtigen:

- a) wo am Auge sich das Ferment Carboanhydrase in höherer Konzentration findet und
- b) was eventuell als Folgewirkung einer Hemmung dieser Carboanhydrase-Moleküle durch Acetazolamid bekannt ist.

Dazu gibt es eine ganze Reihe von Veröffentlichungen. Auf Punkt a) wurde zuvor eingegangen (s.o.), die höchste Konzentration von Carboanhydrase finden wir im unpigmentierten Epithel der Ciliarfortsätze und im Pigmentblatt der Netzhaut. Lediglich die Funktion der Carboanhydrase im Gewebe der Ciliarfortsätze ist hinreichend bekannt, sie

nimmt eine Schlüsselstellung im Sekretionsmechanismus des Kammerwassers ein, ebenfalls gründlich untersucht wurden auch die möglichen Manifestationen einer Hemmung des Fermentes durch Diamox, allerdings eben nur unter dem Gesichtspunkt "Sekretionseinschränkung des Kammerwassers."

Deshalb wird im folgenden zunächst eingegangen auf den Sekretionsmechanismus, dann auf die Auswirkungen einer Acetazolamid-Injektion bezüglich der Kammerwasser-Sekretion. Alle Ausführungen sind unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Korrelation mit den Vorgängen zu sehen, die zu einer Senkung des corneo-retinalen Bestandpotentials nach Diamox-Injektion führen.

Den Sekretionsmechanismus stellt man sich heute folgendermaßen vor:

Im Ciliarepithel reduziert ein Cytochromsystem molekularen O_2 , der mit H_2O unter Bildung von Hydroxylionen reagiert, welche wiederum mit CO_2 Bikarbonationen bilden, wobei diese Reaktion von Carboanhydrase katalysiert wird (Sekretionstheorie von FRIEDENWALD, zit. nach Diamox, Carboanhydrasehemmstoff, wissenschaftl. Prospekt der Cyanamid GmbH).

Die Bikarbonationen führen im Kammerwasser zu einer Elektrolytanreicherung und damit zu einem erhöhten osmotischen Druck. Das hieraus resultierende osmotische Druckgefälle zwischen Kammerwasser und Protoplasma des Ciliarkörpers ist nach DRAEGER et al. (1961) die bestimmende Größe für das Ausmaß der Kammerwassersekretion.

Allerdings ist so der Sekretionsmechanismus nicht vollständig zu erklären. SAKANOVE (1966) weist in einer Arbeit darauf hin, daß Diamox keinen Einfluß auf die Konzentration von $Na^{(+)}$ und $K^{(+)}$ in Serum und Kammerwasser hat, aber einen Austausch

von $\text{Cl}^{(-)}$, nämlich eine Vermehrung im Serum und eine Verminderung im Kammerwasser im Sinne einer gestörten Homöostase der $\text{Cl}^{(-)}$ -Ionen zwischen beiden Flüssigkeiten verursacht. Er zieht daraus den Schluß, daß die Carboanhydrase des Ciliarkörpers am aktiven Transport der $\text{Cl}^{(-)}$ -Ionen aus den Kapillaren im Ciliarkörper zum Kammerwasser beteiligt ist. Diese Schlußfolgerung stützt sich auf die spezifische Lokalisation der Carboanhydrase im Ciliarkörper sowie auf das von der Diamoxgabe gestörte Gleichgewicht der $\text{Cl}^{(-)}$ -Ionen. (Diese Ergebnisse, nämlich verallgemeinernd gesagt "die gestörte Homöostase", dürften für unsere Problemstellung von großer Bedeutung sein.)

Weiterhin muß die Tatsache Berücksichtigung finden, daß der Hemm-Effekt von Acetazolamid auf die Kammerwassersekretion nur bei saurem pH abläuft und daß er andererseits durch die orale Gabe von Ammoniumchlorid, CaCl_2 oder Ascorbinsäure verstärkt wird. Bekannt ist darüberhinaus, daß eine schwere Azidose allein den intraocularen Druck senkt (vgl. diabetisches und urämisches Koma, FALBRIARD et al. 1955, WISTRAND et al. 1960, WISTRAND 1961, BIETTI et al. 1971, KASKEL et al. 1971, BIETTI et al. 1972). Theoretisch erklären könnte man diesen Sachverhalt etwa in der Weise, daß die sekretorisch tätigen Zellen einen "sauren Überschuß" als Ergebnis der Produktion eines alkalischen Kammerwassers enthalten. Dieser wird wenigstens teilweise durch das Carboanhydrase-System abgepuffert, was jedoch umso schwerer ist, je saurer (d.h. $\text{pH} < 7,4$) die Umgebung ist (HAVENER 1970).

Sehr interessant ist in diesem Zusammenhang, daß lokale Anwendung von Diamox (lokal, subconjunctival, Iontophorese)

den Augenninnendruck nicht senkt, obwohl eine Carboanhydrase-Hemmung in Iris und Ciliarkörper nachweisbar ist. Augenscheinlich ist ein Effekt von Acetazolamid auf das Blutplasma notwendig, um die Kammerwassersekretion zu vermindern (BECKER 1955). Verständlich wird das, wenn man bedenkt, daß der Ciliarkörper sehr gut vaskularisiert ist. Offensichtlich muß die Carboanhydrase in den Erythrozyten, die das Enzym in hoher Konzentration enthalten, als Voraussetzung zum Wirkungseintritt eliminiert werden, was nur durch systemische Applikation von Acetazolamid zu erreichen ist (HAVENER 1970).

Man ist also durchaus berechtigt zu sagen, daß die Kammerwassersekretion gehemmt wird durch die Kombination einer sauren Umgebung und den Verlust der Carboanhydrase-Funktion (FALBRIARD et al. 1955, WISTRAND 1961, BIETTI et al. 1971, 1972).

Die Diamox-Applikation führt also, wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, zu einer Verminderung des Kammerwasserflusses und zwar, wie tonographisch festgestellt wurde, zu einer Verminderung um 50 bis 60 % (BECKER et al. 1955, BECKER 1956), im Hundeversuch bei sehr hohen Dosen (100 mg/kg i.v.) sogar um 75 % (O'ROURKE et al. 1969). Der Schluß liegt nahe, daß 40 % der normalen Kammerwassersekretion aufrechterhalten werden kann durch die unkatalysierte Hydratation von CO_2 in den Ciliarfortsätzen (HAVENER 1970).

Die renale Wirkung von Acetazolamid steht wohl in keiner Beziehung zu seiner Wirkung am Auge, da die Reduktion der Kammerwassersekretion auch bei nephrektomierten Kaninchen erhalten bleibt (BECKER 1955).

Dieser pharmakologische Komplex, wie er oben geschildert wurde, muß in seiner Gesamtheit berücksichtigt werden, wenn

man den spezifischen Effekt von Diamox auf das corneo-retinale Bestandpotential (s. Abb. 2) erklären will. Die einfachste und wahrscheinlichste Erklärung ist die Annahme einer Störung des Ionengleichgewichts im Pigmentblatt der Retina, da einerseits die Carboanhydrase in diesem Bereich in höherer Konzentration vorkommt (s. o.) und andererseits das funktionierende Pigmentepithel einen der wesentlichen Faktoren für den normalen Lichtanstieg des corneo-retinalen Bestandpotentials darstellt. Durchaus in diesem Sinne läßt sich die Tatsache interpretieren, daß offensichtlich die gedämpfte Schwingung des Bestandpotentials als solche nicht beeinflußt wird, sondern lediglich die absolute Potentialhöhe. Denn betragsmäßig gesehen ist der Anstieg vom Dunkeltal zum Hellgipfel bei der Test-Kurve im Vergleich zum Kontroll-EOG unbeeinflußt.

Ganz befriedigen kann diese Erklärung jedoch nicht. Unsere Kenntnisse über die Wirkungsweise von Diamox am Auge sind abgeleitet aus den Forschungsergebnissen bezüglich der Sekretion von Kammerwasser und der Sekretionsverminderung durch Acetazolamid. Hierbei wird sicherlich das Ionengleichgewicht geändert. Allerdings müssen weitere Gesichtspunkte Berücksichtigung finden, will man den "Mechanismus" verstehen, der zu diesem Resultat führt, wie aus dem vorher Gesagten durchaus verständlich wird. Wie nämlich oben dargestellt wurde, ist eine Hemmung der Kammerwassersekretion nur möglich, wenn eine saure Umgebung und der Verlust der Carboanhydrase-Funktion kombiniert werden.

Die metabolische Azidose als Folge der renalen Wirksamkeit von Acetazolamid kommt jedoch wohl kaum als Teil dieser Kombination in Betracht, da der Wirkungseintritt (in Bezug auf die Niere) erst nach 6 Stunden zu erwarten ist, die Wirkung selbst

hält 4 bis 6 Stunden an, wobei das Maximum der Wirkung in den ersten 2 bis 3 Stunden nach Wirkungseintritt liegt, auf der anderen Seite aber eine Drucksenkung am Auge sehr schnell nach i. v. -Applikation eintritt. MACRI et al. (1961) wiesen bei Versuchen mit Katzen nach (50 mg/kg), daß bereits 1 Minute nach Injektion eine Abnahme des Augeninnendruckes demonstrierbar war. Dieser Zeitraum stimmt übrigens gut überein mit den zeitlichen Verhältnissen beim Test-EOG (Versuchsreihe Diamox), bei dem das corneo-retinale Bestandpotential ebenfalls ungefähr 1 Minute post injectionem absinkt (s. Abb. 2).

Denkbar wäre eine Azidose infolge der Hemmung der Carboanhydrase in den Erythrozyten, die das Enzym in hoher Konzentration enthalten (s. S. 41). In diesem Zusammenhang sei auf eine Arbeit von TSACOPOULOS und DAVID (1973) verwiesen, die den Einfluß des arteriellen p_{CO_2} (= CO_2 -Druck) auf den Blutfluß in der Retina des Menschenaffen untersuchten. Es ergab sich eine (annähernd) lineare Beziehung zwischen retinalem Blutfluß und (den Änderungen von) arteriellem p_{CO_2} .

Der physiologische Mechanismus der Wirkung des arteriellen p_{CO_2} auf den retinalen Gefäßwiderstand kann von den Verfassern allerdings nicht erklärt werden. Da der p_{CO_2} durch die oben schon beschriebene, durch Carboanhydrase katalysierten Reaktion in direkter Beziehung zur Konzentration von $H^{(+)}$ und damit zum pH in dem umgebenden Gewebe steht, stellen sie die Annahme zur Diskussion, daß die Änderung der Konzentration von $H^{(+)}$ auf die glatte Muskulatur der Arteriolen einwirkt und eine Änderung im Gefäßvolumen herbeiführt (WAHL et al. 1970).

Eine Änderung im Gefäßvolumen hätte auch eine Änderung in der Blutversorgung zur Folge, was sich auch in der Höhe des

corneo-retinalen Bestandpotentials ausdrücken müßte (vorausgesetzt, die Änderung in der Blutversorgung ist genügend groß). Anmerken muß man allerdings, daß die angeführten Hypothesen experimentell bis jetzt kaum abgesichert sind und deshalb auch nicht allgemein anerkannt werden. Außerdem dürfte dieser über das Gefäßvolumen ablaufende Mechanismus zu träge sein, um für den schnellen Potentialabfall durch Diamox-Injektion verantwortlich sein zu können, zumal das EOG auf Ischämie nicht so empfindlich reagiert wie z.B. das ERG (HECK, PAPST 1957). Außer Acht gelassen werden dabei eventuelle kardiale Regulationsmechanismen.

In diesem Zusammenhang sei noch auf eine weitere Veröffentlichung hingewiesen. ALM und BILL (1972) untersuchten den Blutfluß durch verschiedene Augengewebe bei normalem und vergrößertem arteriellem p_{CO_2} mittels kleiner 15 μ m und 35 μ m großer sogenannter "microspheres," die mit radioaktivem ^{85}Sr und ^{169}Yb markiert waren.

Vergrößerter arterieller p_{CO_2} vergrößerte den Blutfluß in allen Augengeweben. Die Ergebnisse der Versuche, die auch zur Untersuchung des Einflusses von Änderungen des Perfusionsdruckes konzipiert wurden, zeigen, daß ungefähr 21 % des Sauerstoffs, der von der Retina verbraucht wird, vom retinalen Kreislauf geliefert wird, der Rest von der Chorioidea. Die Verfasser ziehen den Schluß, daß sowohl muskuläre als auch metabolische Mechanismen die Einstellung des Widerstandes von Retinargefäßen nach einer Änderung des Perfusionsdruckes beeinflussen (vgl. RODENHÄUSER 1963, BILL 1963).

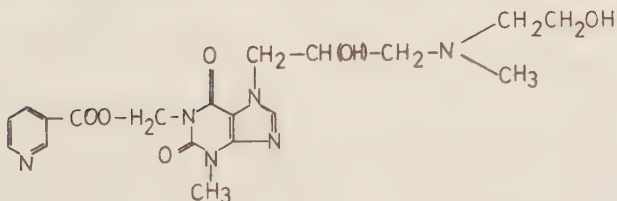
Die beiden Veröffentlichungen, auf die wir uns bezogen haben, können wohl zur endgültigen Klärung der Frage nach dem Absinken des corneo-retinalen Bestandpotentials nach Diamox-Injektion nicht beitragen, geben aber eine Vorstellung von dem

komplizierten und komplexen Vorgang, der als Ursache angenommen werden muß. Sie seien deshalb verstanden als Hinweis auf Parameter, die von Bedeutung sein könnten.

2. Untersuchungen mit Complamin

Die Wirkung des Präparates Complamin auf das corneo-retinale Bestandpotential ist grundverschieden von derjenigen des Diamox. Während bei letzterem die Oscillationen als solche nicht beeinflußt werden, sondern lediglich die absolute Potentialhöhe, greift Complamin direkt in den Schwingungsvorgang ein (Abb. 4). Die Potentialhöhe während der Dunkelphase ist auch nach Injektion unverändert. Der Hellgipfel ist allerdings stark erniedrigt (im Mittel um 56 % BW).

Bei Complamin handelt es sich um die Substanz 7- 2-Hydroxy -3- (N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino) propyl -1, 3-dimethyl-xanthin-pyridin-3-carboxylat (Xantinol-Nicotinat).



Die Wirkungen, wie sie in der Literatur verzeichnet werden, sind mannigfaltig. So wies BRENNER (1968) nach, daß bei gesunden Ratten nach Complamin-Gabe die NAD-Konzentration in Leber und Gehirn steigt und der ATP-Gehalt anwächst. In einer neueren Veröffentlichung (1973) beschreibt er, daß Xantinol-Nicotinat sowohl in vivo als auch in vitro den ATP-Gehalt menschlicher und tierischer Erythrocyten erhöht. "Auch das Absinken der ATP-Konzentration bei Alterung der Erythrocyten durch Lagerung bzw. Konservierung vermag Xantinol-Nicotinat günstig im Sinne einer Verlangsamung des ATP-Zerfalls zu beeinflussen.

Bei durch Unterdruck hervorgerufener Hypoxämie bewirkt eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit Xantinol-Nicotinat nicht nur eine völlige Antagonisierung des ATP-Abfalls in Ratten-Erythrocyten, sondern darüberhinaus noch einen Anstieg bis über die Normalwerte.

Äquimolekulare Dosen Nikotinsäure zeigen eine bedeutend schwächere und nicht signifikante Wirkung"(BRENNER 1973).

Xantinol-Nicotinat hat einen gewissen Einfluß auf die Stoffwechsellage. Nach SCHÖN (1962) sowie RUISSEAU und LAURENDEAU (1966) senkt es erhöhte Blutlipidwerte und zwar durch "eine deutliche, z. T. erhebliche Beschleunigung des Abtransportes des resorbierten Nahrungsfettes aus dem Blut" (ZELLER, SCHÖN und GRIMM 1964). Zur Diskussion der möglichen Ursachen wird auf diese letzte Arbeit verwiesen. Wahrscheinlich steht das Phänomen im Zusammenhang mit einer Durchblutungsänderung innerer Organe.

STEGER (1973) berichtet von einer Beeinflussung des Plättchenagglutinationstestes durch Xantinol-Nicotinat (i.v.-Injektion) im Sinne einer Verminderung der pathologischen Thrombozytenaggregationen, CULTRERA et al. (1971) beschreiben "eine deutliche und anhaltende Steigerung der Fibrinogen-Umwandlung nach i.v.-Behandlung mit Xantinol-Nicotinat."

Complamin beeinflusst auch den Kreislauf insgesamt. THIESEN und FISCHER (1959) sowie HEIM und STORCK (1961) beobachteten eine eindeutige Zunahme der Hautdurchblutung ohne Änderung der Herzfrequenz und des mittleren Blutdruckes durch Zunahme von Schlagvolumen und Herzleistung.

BACHMANN (1965) fand experimentell bei Patienten mit Mitralfehler eine Zunahme von Herzfrequenz und Schlagvolumen und damit auch des Minutenvolumens und einen erhöhten Mitteldruck in der A. pulmonalis.

DETWICK und HEIMSOTH (1965) beschreiben einen starken Blutdruckabfall und eine Einengung der Blutdruckamplitude nach 600 mg Complamin, der allerdings nicht regelmäßig auftritt.

GRUMT (1962) fand eine Senkung des Venendruckes und eine verminderte Blutumlaufzeit nach Complamin-Injektion.

MENNER und RAUTENBURG (1967) berichten, daß nach Complamin-Gabe Herzfrequenz und Blutdruck und damit die arterielle Strombahn unbeeinflusst blieben, ebenso die Druckverhältnisse in der Pulmonalarterie. Sie kommen zu dem Schluß, "daß bei der so deutlichen Wirkung von Complamin auf die Endstrombahn des Systemkreislaufs die Veränderun-

gen der zentralen Herz- und Kreislaufdynamik sowohl auf der arteriellen als auch auf der venösen Seite außerordentlich gering sind."

Hinweisen sollte man noch auf Untersuchungen bezüglich des möglichen Einflusses einer Complamin-Injektion auf das ERG. CORDELLA (1967) leitete an 25 Augen mit pathologischem Netzhautbefund ein ERG nach i. v. -Injektion von Xantinol-Nicotinat ab (Dauer des Versuches: 5 Minuten nach Injektion, Ableitung alle 30 Sekunden) und registrierte einen signifikanten Anstieg der b-Welle, der ausblieb, wenn die Augen irreversibel geschädigt waren und der auch in einer Vergleichsuntersuchung an normalen Augen nicht auftrat. BOHNHOFF (1972) dagegen beobachtete an einem Kollektiv von kreislauf- und augengesunden Versuchspersonen eine Potentialzunahme der elektrischen Phase P II sofort nach Injektion, die ungefähr 5 Minuten anhielt.

Die Beurteilung der c-Welle, die zum corneo-retinalen Bestandpotential in Beziehung steht, unterblieb in beiden Fällen.

Eine Deutung unserer Untersuchungsergebnisse auf Grund der Angaben, wie sie in der Literatur gemacht werden, erweist sich als schwer, da diese sehr widersprüchlich sind.

Durch i. v. -Injektionen von Complamin kann von den 4 Faktoren, die für einen normalen Lichtanstieg des EOGs angenommen werden, nämlich funktionierende Stäbchen, funktionierendes Pigmentepithel, bestehender Kontakt zwischen Sinnes- und Pigmentepithel und eine ausreichende Blutversorgung der Aderhaut, eigentlich nur der letzte Faktor beeinflusst werden.

In diesem Zusammenhang sei auf eine Veröffentlichung von HAGER (1966) verwiesen, der Brachialis- und Ophthalmica-druck registrierte und nach intravenöser Injektion gefäßerweiternder Mittel einen Abfall beider Druckwerte feststellte,

wobei allerdings der Ophthalmicadruk stärker als der Brachialisdruck absank. Dies deckt sich durchaus mit unseren Versuchsergebnissen.

Man erhält also das Gegenteil von dem, was man therapeutisch durch die Injektion erreichen will. HAGER betont allerdings ausdrücklich, "daß derartige massive Blutdruckabfälle bei allen stark gefäßerweiternden Medikamenten auftreten können, dies also keine spezielle oder gar schlechte Eigenschaft des Complamin allein darstellt."

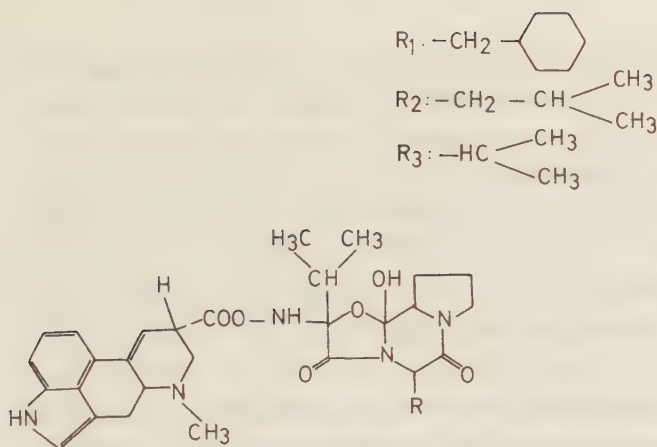
Auch im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen ist die Veröffentlichung von HAGER interessant. Er kommt zu dem Schluß, "daß bei den Patienten mit manifesten zerebralen und okulären Durchblutungsstörungen häufig eine latente Herzinsuffizienz oder die von KÖNIG, ROSKAMM und HEINDELL mitgeteilte physiologische Altersinsuffizienz besteht. Nur wenn diese latente und klinisch kaum erkennbare Leistungsinsuffizienz des Herzens durch eine entsprechende Vorbehandlung beseitigt ist, wird durch die in reicher Zahl verfügbaren gefäßerweiternden Mittel der gewünschte therapeutische Effekt bei zerebralen und okulären Durchblutungsstörungen - sofern überhaupt noch möglich - erreicht."

Dies bedeutet im speziellen Fall des Complamin in der Therapie eine Kombination mit Mitteln, die das Herzminutenvolumen steigern.

3. Untersuchungen mit Hydergin

Wie im Abschnitt III, 3 dargelegt wurde, kann über die Wirkung von Hydergin auf das corneo-retinale Bestandpotential keine eindeutige Aussage gemacht werden, d.h., obwohl die Mittelwertkurve (Abb. 6) der Test-EOGs um 25 % BW gegenüber derjenigen der Kontroll-EOGs erniedrigt ist, kann auf Grund der in Abschnitt II, 4 genannten Kriterien nicht gesagt werden, ob es sich dabei um die Wirkung des Präparates handelt oder um einen von den verschiedenen das Verfahren belastenden Fehlern herrührenden rein statistischen Effekt, was auf Grund der Uneinheitlichkeit der Ergebnisse durchaus möglich ist.

Hydergin besteht zu gleichen Teilen aus den Methansulfonaten der Substanzen Dihydroergocornin (R 1), Dihydroergocristin (R 2) und Dihydroergocryptin (R 3), die zur Ergotoxingruppe innerhalb der Secale-Alkaloide (Mutterkornalkaloide) gehören. Die nativen Secale-Alkaloide haben an der glatten Gefäßmuskulatur zwei gegensätzliche Wirkungen, nämlich durch direkten Angriff eine Vasokonstriktion und durch die sympatholytische Wirkung eine Vasodilatation. Durch die Dihydrierung tritt die direkte Wirkung zurück gegenüber der Sympatholyse.



(nach EHRHART, G., RUSCHIG, H., 1972)

Dieser doch ziemlich klaren pharmakologischen Aussage ist eine ganze Reihe klinischer Befunde zugeordnet. Insbesondere bei der Pharmakotherapie cerebralsklerotischer Veränderungen und damit verbundener psychischer Erscheinungen findet Hydergin breite Verwendung, und eine ganze Reihe von Veröffentlichungen berichtet über Erfolge bei einem beträchtlichen Prozentsatz des Krankenguts, auch im Doppelblindversuch (KAISER, TSCHABITSCHER 1956, SANDER-TRESKE 1963, HEINHOLD 1967, SCHNELL, OSWALD 1967, GERIN 1969, GRILL, BROICHER 1969). Zur näheren Information sei auf diese Veröffentlichungen verwiesen. Schon im Jahre 1954 wurde ein positiver Effekt der Hydergin-Gabe auf Augenhintergrundsveränderungen nachgewiesen (HERBST 1954), die Erfolgsaussichten verschlechterten sich dabei mit dem Fortschreiten der Krankheit.

Sehr interessant ist in unserem Zusammenhang eine Veröffentlichung von HEYCK (1961), der bei 43 Kranken mit

cerebro-vasculären Symptomen, vorwiegend Arteriosklerotikern, nach der Methode von KETY und SCHMIDT verschiedene Funktionsgrößen gemessen hat. Dabei kommt er zu folgendem Schluß: "Es konnte gezeigt werden, daß der Effekt einer sympathikolytischen Droge vom Ausgangswert abhängig ist, " d.h. Hirndurchblutung, cerebraler Gefäßwiderstand und Sauerstoffverbrauch des Gehirns (die gemessenen Funktionsgrößen) werden im Sinne einer Normalisierung beeinflußt, sowohl bei einem Abweichen nach unten als auch nach oben." Aus der Analyse dieser Ergebnisse ist zu schließen, daß sympathikolytische Effekte an den Hirngefäßen im Sinne einer echten biologischen Regelung verlaufen, indem sie einen Normwert anstreben. Die Analogie dieser medikamentös bedingten Reaktion der cerebralen Vasomotorik mit ähnlichen Befunden bei der Stellatumblockade und mit anderen bekannten Gesetzmäßigkeiten vegetativer Regulationen läßt darauf schließen, daß die nervale Steuerung des Tonus der Hirngefäße wesentlich an der Regulierung der cerebralen Durchblutung beteiligt ist. Aus dem regelhaften Verhalten solcher Effekte ergibt sich auch der Hinweis, daß die Wirkung vegetativer Pharmaka auf die Hirndurchblutung nur an einem spezifischen Krankengut geprüft werden darf und daß die funktionale Ausgangslage berücksichtigt werden muß, um über die Klinik etwas aussagen zu können."

Ausgehend von diesen Kenntnissen untersuchten EMMENEGGER und MEYER-RUGE in einer Arbeit (1968) das Problem in histochemischer und neurophysiologischer Hinsicht sowie in Bezug auf die Kreislaufverhältnisse.

Sie durchströmten Gehirne von Katzen mit einer Perfusionsflüssigkeit, der sie Hydergin zusetzten. Ihre Ergebnisse seien

im folgenden kurz zusammengefaßt (zur genaueren Information siehe Originalarbeit):

In Sauerstoffutilisation, Blutfluß und im Aussehen des EEGs war eine eindeutige Verbesserung zu beobachten. Zurückzuführen sind diese Befunde auf ein gleichbleibend hohes Niveau der Dehydrogenase-Aktivität der Ganglienzellen und der MAO (Monoamino-Oxydase)-Aktivität der Astroglia.

Da durch einen verbesserten Metabolismus der Ganglienzellen die metabolischen Vorgänge in den Astrocyten normalisiert werden, darf geschlossen werden, daß Hydergin die energieabhängige Wasser- und Elektrolytbalance zwischen Blut und Hirngewebe regulativ beeinflusst. Dadurch wird der Druck der Gliafortsätze auf die Capillaren geringer, der Gefäßwiderstand nimmt ab und die Durchblutung umgekehrt zu. Daraus wiederum folgt, daß die cerebrale Blutdurchströmung weniger Funktion eines neurozirkulatorischen Mechanismus ist als vielmehr des Metabolismus der Ganglienzellen.

Auch die verbesserte Sauerstoffutilisation geht sehr wahrscheinlich auf eine echte Verbesserung der metabolischen Vorgänge der Ganglienzellen zurück und ist nicht allein anzusehen als Folge der Vasodilatation oder der Eröffnung von Anastomosen. Die Normalisierung des EEGs als Ausdruck einer vergrößerten zentralnervösen Aktivität ist funktionaler Ausdruck einer verbesserten respiratorischen Aktivität, die als Hydergin-induzierte Wirkung angesprochen werden muß.

Die Verfasser weisen zum Abschluß darauf hin, daß der Wirkungsmechanismus von Hydergin noch keineswegs als

geklärt angesehen werden darf. Als gesichert betrachten sie aber, daß das Medikament nur einen Effekt auf einen gestörten Energiehaushalt hat, weshalb Versuche, bei denen der Stoffwechsel und der Blutfluß des Gehirns nicht von der Norm abweichen, unweigerlich zu falschen oder zu keinen Ergebnissen führen müssen. Sie verweisen in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichungen von HEYCK (1961, s.o.) und auf diejenigen von GERAUD et al. (1963, 1965).

Gerade diese letzten Gedanken sind in Bezug auf das Ergebnis der Hydergin-Testreihe sehr interessant, da das Probandenkollektiv nur augen- und kreislaufgesunde Versuchspersonen umfaßte. Die betreffenden EOG-Mittelwertkurven müssen unter diesem Gesichtspunkt interpretiert werden und können durchaus als Bestätigung des oben dargestellten Sachverhaltes angesehen werden. Man müßte allerdings noch ein größeres Kollektiv untersuchen, um eine endgültige Aussage machen zu können.

4. Doppelblindversuch

Um eventuelle psychische Effekte auf die EOG-Testkurve, die durch die Injektion hervorgerufen werden, auszuschließen, wurde ein Doppelblindversuch durchgeführt (Versuchsablauf s. Abschnitt II, 3). Als Injektionslösung wurde physiologische Kochsalzlösung (2 ml) verwandt. Hierüber wurden sowohl die Versuchsperson als auch die Person, die die Injektion vornahm, im Unklaren gelassen. Beiden wurde gesagt, es könne sich um Diamox, Complamin, Hydergin oder physiologische Kochsalzlösung handeln.

Das Ergebnis (s. Tab. II, 1 und II, 2) war eindeutig. An beiden Augen war die Potentialhöhe in beiden Teilversuchen

ungefähr identisch (-6 % BW im Test-EOG gegenüber dem Kontroll-EOG am rechten Auge, -16 % BW im Test-EOG gegenüber dem Kontroll-EOG am linken Auge).

Der, betragsmäßig gesehen, etwas größere Differenzwert am linken Auge erklärt sich aus den in Abschnitt II, 4 genannten Fehlermöglichkeiten und kann nicht als "echte" Erniedrigung des Hellgipfels angesehen werden, sinngemäß gelten hier die gleichen Gründe wie bei der Auswertung der Hydergin-Testreihe. Diese werden durch den Doppelblindversuch untermauert, da er verdeutlicht, weshalb in der Testreihe keine Aussage bezüglich eines möglichen medikamentösen Effektes gemacht werden kann.

Als Ergebnis des Doppelblindversuches darf angesehen werden, daß psychische Effekte im Hinblick auf die Ergebnisse der Diamox- und Complamin-Testreihe keine entscheidende Rolle spielen, die möglichen Schwankungen liegen innerhalb der in Abschnitt II, 4 genannten "Bandbreite" und wurden bei der Auswertung von vornherein als nicht notwendigerweise versuchsbedingt nicht herangezogen (s. Abschnitt IV, 3). Die beobachtete mittlere Erniedrigung liegt so bei Diamox bei 45 % BW, bei Complamin bei 56 % BW und letztendlich bei Hydergin bei 25 % BW.

Da der Doppelblindversuch so eindeutig im Hinblick auf unsere Fragestellung war, wurde auf eine Testreihe verzichtet.

5. Nebenwirkungen

Kurz möchte ich noch auf die von den Testpersonen angegebenen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente eingehen.

Fast alle Versuchspersonen klagten nach Diamox-Injektion über Parästhesien, Dösigkeit und zuweilen Schwindelgefühl. Außerdem berichteten alle Probanden (mit einer Ausnahme) von einem diuretischen Effekt.

Bei Complamin waren die akut auftretenden Nebenwirkungen gravierender und entsprachen den von BOHNHOFF in seiner Arbeit (1972) beschriebenen, nämlich (in Stichworten) eine schon während der Injektion auftretende "pelzige" Mißempfindung auf der Zunge, fast gleichzeitig anale Irritationen, dann beginnendes Kribbeln und sich verstärkendes "Hitzegefühl", besonders im Gesicht, die Herzaktionen werden verstärkt spürbar, Steigerung bis zur 4. Minute nach Injektion mit Schweißausbruch und dann plötzlichem und völligem Verschwinden aller Mißempfindungen. Nur der in der Literatur oft beschriebene "Flush" dauerte meist noch bis nach Versuchsende an.

Eine Versuchsperson klagte über starke, krampfartige Schmerzen in der Magengrube mit Atembeklemmung, die allerdings zusammen mit den übrigen Beschwerden ganz plötzlich verschwanden.

Hydergin löste bei keiner der Testpersonen irgendwelche subjektiven Mißempfindungen aus, ein dauernder Blutdruckabfall war auch nicht feststellbar.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit baut auf der Fragestellung auf, ob einerseits durch Blockierung der Carboanhydrase in den Augengeweben bzw. andererseits durch pharmakologische Einflußnahme auf die Durchblutung des Auges eine meßbare Änderung in der Höhe des corneo-retinalen Bestandpotentials eintritt. Als Testsubstanzen wurden die drei Medikamente Diamox, Complamin und Hydergin ausgewählt.

Nach i. v. -Injektion von 500 mg Diamox tritt innerhalb einer Minute nach Beendigung der Injektion ein Potentialabfall des Bestandpotentials um durchschnittlich 47 % BW ein, wobei offensichtlich die gedämpfte Schwingung des Potentials als solche nicht beeinflußt wird, sondern lediglich die absolute Potentialhöhe (in Dunkel- und Hellphase des EOGs). Die einfachste und wahrscheinlichste Erklärung ist die Annahme einer Störung des Ionengleichgewichtes im Pigmentblatt der Retina, da einerseits die Carboanhydrase in diesem Bereich in höherer Konzentration vorkommt und andererseits das Pigmentepithel einen wesentlichen Stellenwert im Entstehungsmechanismus des corneo-retinalen Bestandpotentials einnimmt.

Nach intravenöser Injektion von 300 mg Complamin flacht der Hellgipfel um durchschnittlich 56 % BW ab. Bei der Vielfalt der in der Literatur beschriebenen Wirkungen des Präparates kann als wahrscheinlichste Ursache dieses Effektes nur eine Verschlechterung der Durchblutung in den für die Entstehung des corneo-retinalen Bestandpotentials verantwortlichen Geweben, insbesondere in der Chorioidea angenommen werden. Dies wurde im Hinblick auf die

Therapie die Notwendigkeit nach sich ziehen, Complamin mit Mitteln zu kombinieren, die das Herzminutenvolumen steigern.

Die Injektion von 0,3 mg Hydergin führt zu keiner eindeutigen Beeinflussung des corneo-retinalen Bestandpotentials ("eindeutig" im Sinne der Auswertungskriterien, Erniedrigung des Hellgipfels der Mittelwertkurve um 25 % BW). Dies würde durchaus mit Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Hydergin übereinstimmen, denen zufolge lediglich Funktionsgrößen durch das Medikament beeinflusst werden, die von der Norm abweichen. Das Probandenkollektiv umfaßte nur augen- und kreislaufgesunde Versuchspersonen. Man müßte allerdings noch ein größeres Kollektiv untersuchen, um eine endgültige Aussage machen zu können.

Durch einen Doppelblindversuch konnte der Einfluß möglicher psychischer Effekte auf die Versuchsergebnisse ausgeschlossen werden.

VI. TABELLEN

In der Tabelle I, 1 und I, 2 sind die Mittelwerte aller Versuchspersonen aus allen 3 Versuchsreihen zusammengefaßt, wobei Tabelle I, 2 die Originalwerte (in cm), Tabelle I, 1 die nach dem in Abschnitt II, 4 (S. 13-17) angegebenen Auswertungsverfahren in % BW umgerechneten Werte angibt.

Tabelle II, 1 und II, 2 enthalten die entsprechenden Daten des Doppelblindversuches.

Zur Ermittlung des Basiswertes wurden bei den Originalzahlen die Mittelwerte aus den jeweiligen Werten der ersten 8 Minuten errechnet (s. S. 13). Diese Mittelwerte werden im Kopf der Originalwerttabellen als " $\bar{x}_8$ " angegeben.

min.	Diamox		Complamin		Hydergin	
	MITTELWERTKURVE		MITTELWERTKURVE		MITTELWERTKURVE	
	Kontroll-EOG	Test-EOG	Kontroll-EOG	Test-EOG	Kontroll-EOG	Test-EOG
	% BW	% BW	% BW	% BW	% BW	% BW
0	105	98	102	105	110	109
1	98	98	102	100	99	105
2	95	94	101	99	97	100
3	96	100	101	100	98	96
4	99	96	99	94	94	98
5	99	98	97	97	95	95
6	103	102	99	95	95	95
7	100	104	98	100	103	98
8	103	114	103	109	105	105
9	104	106	105	107	101	105
0	105	80	105	101	101	102
1	109	74	108	104	106	99
2	114	69	114	106	117	99
3	107	68	109	94	112	103
4	135	83	125	104	132	123
5	163	106	152	123	140	141
6	194	140	186	149	169	161
7	208	162	203	159	182	179
8	220	169	226	171	204	187
9	221	174	230	174	217	192
	222	175	227	171	211	180
	214	171	219	169	202	168
	204	161	208	161	182	154
	191	145	192	154	168	140
	173	126	169	155	153	123

min.	Diamox		Complamin		Hydergin	
	MITTELWERTKURVE		MITTELWERTKURVE		MITTELWERTKURVE	
	Kontroll-EOG	Test-EOG	Kontroll-EOG	Test-EOG	Kontroll-EOG	Test-EOG
	($\bar{x}_8=1,39$) cm	($\bar{x}_8=1,37$) cm	($\bar{x}_8=1,30$) cm	($\bar{x}_8=1,36$) cm	($\bar{x}_8=1,68$) cm	($\bar{x}_8=1,29$) cm
0	1,46	1,34	1,33	1,43	1,19	1,40
1	1,36	1,34	1,33	1,36	1,07	1,35
2	1,32	1,29	1,31	1,34	1,05	1,29
3	1,34	1,37	1,31	1,36	1,06	1,24
4	1,37	1,31	1,29	1,28	1,01	1,27
5	1,37	1,34	1,26	1,32	1,03	1,23
6	1,43	1,40	1,29	1,29	1,03	1,23
7	1,39	1,42	1,28	1,36	1,11	1,26
8	1,43	1,56	1,34	1,48	1,13	1,35
9	1,44	1,45	1,36	1,45	1,09	1,35
10	1,46	1,09	1,36	1,38	1,09	1,32
11	1,51	1,01	1,41	1,41	1,14	1,28
12	1,59	0,95	1,48	1,44	1,27	1,28
13	1,49	0,93	1,42	1,28	1,21	1,33
14	1,88	1,16	1,63	1,41	1,42	1,57
15	2,26	1,45	1,98	1,68	1,51	1,82
16	2,70	1,91	2,42	2,02	1,80	2,08
17	2,89	2,21	2,64	2,16	2,04	2,31
18	3,06	2,31	2,94	2,33	2,20	2,41
19	3,07	2,38	2,99	2,36	2,34	2,47
20	3,08	2,40	2,95	2,33	2,28	2,32
21	2,98	2,34	2,85	2,29	2,18	2,17
22	2,84	2,20	2,71	2,19	2,04	1,99
23	2,65	1,98	2,50	2,09	1,83	1,81
24	2,41	1,73	2,20	2,11	1,65	1,58

Doppelblindversuch

min.	Kontroll-EOG		Test-EOG	
	rechtes Auge % BW	linkes Auge % BW	rechtes Auge % BW	linkes Auge % BW
0	-	-	-	-
1	110	108	90	-
2	110	90	84	99
3	99	90	101	99
4	99	99	112	92
5	109	99	101	107
6	88	108	101	99
7	93	95	101	99
8	99	108	112	107
9	99	99	112	103
10	99	108	96	99
11	99	108	101	103
12	99	99	112	103
13	99	99	90	84
14	110	108	112	99
15	110	126	124	115
16	132	144	163	145
17	143	162	169	160
18	203	198	202	176
19	193	189	214	183
20	220	207	202	176
21	181	189	202	191
22	193	194	197	164
23	176	176	169	153
24	154	162	169	145

Doppelblindversuch

min.	Kontroll-EOG		Test-EOG	
	rechtes Auge ($\bar{x}_8=0,91$) cm	linkes Auge ($\bar{x}_8=1,11$) cm	rechtes Auge ($\bar{x}_8=0,89$) cm	linkes Auge ($\bar{x}_8=1,31$) cm
0	-	-	-	-
1	1,00	1,20	0,80	-
2	1,00	1,00	0,75	1,30
3	0,90	1,00	0,90	1,30
4	0,90	1,10	1,00	1,20
5	0,95	1,10	0,90	1,40
6	0,80	1,20	0,90	1,30
7	0,85	1,05	0,90	1,30
8	0,90	1,20	1,00	1,40
9	0,90	1,10	1,00	1,35
10	0,90	1,20	0,85	1,30
11	0,90	1,20	0,90	1,35
12	0,90	1,10	1,00	1,35
13	0,90	1,10	0,80	1,10
14	1,00	1,20	1,00	1,30
15	1,00	1,40	1,10	1,50
16	1,20	1,60	1,45	1,90
17	1,30	1,80	1,50	2,10
18	1,85	2,20	1,80	2,30
19	1,75	2,10	1,90	2,40
20	2,00	2,40	1,80	2,30
21	1,65	2,10	1,80	2,50
22	1,75	2,15	1,75	2,15
23	1,60	1,95	1,50	2,00
24	1,40	1,80	1,50	1,90

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- ALM, A. und
BILL, A.:
The oxygen supply to the retina.
II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. Acta physiol. scand. 84, 306-309 (1972).
- ARDEN, G. B.,
BARRADA, A. und
KELSEY, J. H.:
New clinical test of retinal functions based upon the standing potential of the eye. Brit. J. Ophthal. 46, 449-467 (1962).
- ARDEN, G. B.,
BARRADA, A. und
KELSEY, J. H.:
Analysis of the electro-oculogram of a series of normal subjects. Brit. J. Ophthal. 46, 468-482 (1962).
- ARDEN, G. B. und
FOJAS, M. R.:
Electrophysiological abnormalities in pigmentary degenerations of the retina. Amer. Arch. Ophthal. 68, 369-389 (1962).
- ARDEN, G. B. und
KELSEY, J. H.:
Changes produced by light in the standing potential of the human eye. J. Physiol. Lond. 161, 189-204 (1962).
- ARDEN, G. B. und
KELSEY, J. H.:
Some observations on the relationship between the standing potential of the human eye and the bleaching and regeneration of visual purple. J. Physiol. Lond. 161, 205-226 (1962).
- ASERINKSY, E.:
Effects of illumination and sleep upon amplitude of Electro-Oculogram. Amer. Arch. Ophthal. 53, 542-546 (1955).
- BACHMANN, K.:
Die photometrische Untersuchung der peripheren Durchblutung und ihrer pharmakologischen Beeinflussung durch Complamin. Med. Klin. 60, 1413-7 (1965).

BALIK, J. und
LITH, G. H. M. van:

The influence of glucose loading on the Electro-Oculographic ratio (EOG) in normal subjects and diabetics. *Acta Ophthalmologica* 48, 1097-1101 (1970).

BECKER, B.:

The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Amer. J. Ophthalm.* 39, 177 (1955).

BECKER, B.:

The effect of acetazolamide on ascorbic acid turnover. *Amer. J. Ophthalm.* 41, 522 (1956).

BECKER, B. und
CONSTANT, M. A.:

Experimental tonography. *Arch. Ophthalm.* 54, 321 (1955).

BHATTACHERJEE, P.:

Die Verteilung der Carboanhydrase im Kaninchenauge, histochemisch nachgewiesen. *Exp. Eye Res.* 12, 356-359 (1971).

BIETTI, G. B.,
VIRNO, M.,
PECORI-GIRALDI, J. und
PIVETTI-REZZI, P.:

Einwirkung säuernder Blutsubstanzen auf den Augendruck. *Bull. Soc. belge Ophtal.* Nr. 159, 535-543 (1971).

BIETTI, G. B.,
VIRNO, M.,
PECORI-GIRALDI, J. und
PIVETTI-REZZI, P.:

Blutazidose und Augeninnendruck. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 160, 7-12 (1972).

BILL, A.:

The uveal venous pressure. *Arch. Ophthalm.* (Chicago) 69, 780-782 (1963).

BOHNHOFF, H. J.:

Günstige Beeinflussung des chorioretinalen Stoffwechsels durch Complamin (demonstriert an dadurch bedingten ERG-Veränderungen). *Inauguraldissertation, Hamburg (1972)*

- BOIS-REYMOND, E. du: Untersuchungen über thierische Elektricitaet.
Reimer, Berlin, Vol. 2, 256 (1849).
- BRENNER, G.: Beeinflussbarkeit des ATP-Gehaltes menschlicher und tierischer Erythrozyten in vivo und in vitro durch Xantinol-Nicotinat.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 23, 562-566 (1973).
- BRENNER, G.: Dokumentation der Firma Wülfig von Frank, S. et al (1970).
- BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. 2. Auflage. Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1971).
- CORDELLA, M.: Elektroretinographische Kontrolle der Wirkung von Xantinol-Nicotinat auf einige Gefäßerkrankungen der Netzhaut. Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica 43, 1267-1280 (1967).
- CULTRERA, G.,
GIAROLA, P.,
GIBELLI, A.,
BALDONI, E.,
CUTTIN, S.,
GALETTI, G. und
SERENTHA, P.: Fibrinogen Turnover during the Treatment with Xantinol Nicotinate.
Drug Res. 21, 954-957 (1971).
- DEIWICK, H.J. und
HEIMSOOTH, V.: Der Einfluß einer Langzeitbehandlung mit Complamin auf Blutdruckverhalten und EKG bei Hypertonikern.
Med. Klin. 60, 1165-7 (1965).
- DEWAR, J.: The physiological action of light.
Nature 15, 443 (1877).
- Diamox, Carboanhydrasehemmstoff.
Wissenschaftl. Prospekt der
Cyanamid GmbH. München,
Abt. Lederle Arzneimittel.

DOWLING, J. E. und
GIBBONS, J. R.:

In "The Structure of the Eye".
Academic Press New York (1961).

DRAEGER, J.:

Gezielte Elektrolytsubstitution
bei langdauernder Behandlung
mit Carboanhydrasehemmern.
Bericht über die 64. Zusammen-
kunft der Deutschen Ophthalmolo-
gischen Gesellschaft in Heidelberg
1961, S. 411-419.

EHRHART, G. und
RUSCHIG, H.:

Arzneimittel.
Entwicklung, Wirkung, Darstellung.
Bd. 2: Therapeutica mit Wirkung
auf das periphere Nervensystem.
S. 170, 260, 335.
Verlag Chemie, Weinheim/Berg-
straße 1972.

EMMENEGGER, H. und
MEIER-RUGE, W.:

The Actions of Hydergine on the
Brain. (A Histochemical, Circula-
tory and Neurophysiological Study).
Pharmacology 1: 65-78 (1968).
S. Karger - Basel, - New York
Separatum.

FALBRIARD, A.,
SANZ, N.G.,
ZENDER, R. und
FRANCESCHETTI, A.:

Action d'un inhibiteur de la carbo-
anhydrase (Diamox) sur le pH de
l'humeur aqueuse.
Experientia (Basel) 11, 385-386
(1955).

FENN, W. O. und
HURSH, J. B.:

Movements of the eye when the lids
are closed.
Amer. J. Physiol. 118, 3-14 (1937).

FRANCOIS, J.,
VERRIEST, G. und
ROUCK, A. de:

Modification of the Amplitude of
the human electro-oculogram by
light and dark adaptation.
Brit. J. Ophthal. 39, 398-408 (1955).

FRANCOIS, J.,
VERRIEST, G. und
ROUCK, A. de:

Electro-oculography as a functional
test in pathological conditions of the
fundus. I. First results.
Brit. J. Ophthal. 40, 108-112 (1956).

FRANCOIS, J.,
VERRIEST, G. und
ROUCK, A. de:

Electro-oculography as a functional test in pathological conditions of the fundus. II. Base-Value and drop during dark adaptation.
Brit. J. Ophthal. 40, 305-312 (1956).

GERAUD, J.,
BES, A.,
RASCOL, A.,
DELPLA, M. und
MARC-VERGNES, J. P.:

Mesure du débit sanguin cérébral au krypton 85. Quelques applications physio-pathologiques et cliniques.
Rev. neurol. 108: 542-557 (1963).

GERAUD, J.,
BES, A.,
RASCOL, A.,
DELPLA, M. und
MARC-VERGNES, J. P.:

Application de la méthode au krypton 85. Pharmacologie de la circulation cérébrale.
Press méd. 73, 1577-1582 (1965).

GERIN, J.:

Symptomatic treatment of cerebrovascular insufficiency with Hydergine.
Current Therapeutic Research 11: 9, 539-546 (1969).

GOREN, S. B.,
NEWELL, F. W. und
O' TOOLE, J. J.:

The localization of Diamox-S³⁵ in the rabbit eye.
Amer. J. Ophthal. 51, 87 (1961).

GRILL, P. und
BROICHER, H.:

Zur Therapie der zerebralen Insuffizienz.
Dt. Med. Wchschr. 94: 47, 2429-2435 (1969).

GRUMT, W.:

Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von Venendruck, Umlaufzeit, Vitalkapazität und Blutdruck vor und nach Complamin-Injektion bei kreislaufgesunden Patienten.
Inauguraldissertation Hamburg 1963.

- HAGER, H.: Zur Indikation gefäßerweiternder Mittel bei zerebralen und okulären Durchblutungsstörungen. Therapiewoche 16, 837-845 (1966).
- HAVENER, W. H.: Ocular pharmacology. Second edition, The C.V. Mosby Company, Saint Louis (1970).
- HECK, J. und PAPST, W.: Über den Ursprung des corneo-retinalen Ruhepotentials. Elektroretinographie, Hamburger Symposium 1956, Bibl. Ophthal. 48, 96-107, S. Karger, Basel-New York (1957).
- HEIM, E. und STORCK, H.: Research on the action of Complamin on Systemic circulation and the peripheral skin circulation. Ther. Umsch. 18, 447-451 (1961).
- HEINHOLD, K. J.: Zur Therapie der Zerebralsklerose. Therapie der Gegenwart 106: 11, 1460-1466 (1967).
- HERBST, W.: Augenhintergrund des Hypertonikers und Hydergin. Therapie der Gegenwart 73: 11, 427 (1954).
- HEYCK, H.: Der Einfluß der Ausgangslage auf sympathikolytische Effekte am Hirnkreislauf bei cerebro-vasculären Erkrankungen. Ärztl. Forschung XV: 6, I/243 (1961).
- HOCHGESAND, P.: Untersuchungen zur klinischen Anwendung des Elektro-Oculogramms. Habilitationsschrift Mainz (1974).
- HOLMGREN, F.: Über die Retinaströme. Untersuchungen aus dem Physiol. Institut der Universität Heidelberg 3, 278-326 (1880).

- KAISER, G. und
TSCHABITSCHER, H.: Erfahrungen mit Hydergin in der Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen im höheren Alter. Wiener klin. Wchschr. 68: 9, 150-154 (1956).
- KASKEL, R. und
NEUMANN, J.: Untersuchungen der Beeinflußbarkeit des intraocularen Drucks beim Kaninchen durch den CO_2 - und O_2 -Partialdruck. Ophthal. Res. 2, 211-216 (1971).
- KOLDER, H.J. und
SCARPATETTI, R.: Registrierung von Änderungen des Bestandpotentials des menschlichen Auges. Pfluegers Arch. Physiol. 267, 295-298 (1958).
- KOLDER, H.J.: Spontane und experimentelle Änderungen des Bestandpotentials des menschlichen Auges. Pfluegers Arch. Physiol. 268, 258-272 (1959).
- KOLDER, H.J. und
BRECHER, G.A.: Fast oscillations of the corneo-retinal potential in man. Amer. Arch. Ophthal. 75, 232-237 (1966).
- KRIS, Ch.: Corneo-fundal potential variations during light and dark adaptation. Nature 182, 1027-1028 (1958).
- KUSCHINSKY, G. und
LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 5. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972), S. 31-33, S. 43-44.
- LEHMANN, G. und
MEESMANN, A.: Über das Bestehen eines Donnan-Gleichgewichts zwischen Blut und Kammerwasser bzw. Liquor cerebrospinalis. Pfluegers Arch. Physiol. 205, 201-232 (1924).
- MACKENSEN, G. und
HARDER, S.: Untersuchungen zu elektrischen Aufzeichnungen von Augenbewegungen. Graefes Archiv Ophthal. 155, 397-412 (1954).

- MACRI, F. und
BROWN, J.: The constrictive action of acetazolamide on the iris arteries of the cat. Arch. Ophthal. 66, 570 (1961).
- MARG, E.: Development of electro-oculography. Amer. Arch. Ophthal. 45, 169-185 (1951).
- MENNER, K. und
RAUTENBURG, H.W.: Untersuchungen zur kreislaufdynamischen Wirksamkeit von Complamin. Med. Klin. 62 Nr. 26, 1010-1014 (1967).
- MILES, W.: Experimental modification of the polarity potential of the human eye. Yale J. of Biology and Medicine. Vol. XII, 161-183 (1939-40).
- MOWRER, O.H.,
RUCH, T.C. und
MILLER, N.E.: The corneo-retinal potential difference as the basis of the galvanometric method of recording eye movements. Amer. J. Physiol. 114, 423-428 (1936).
- MÜLLER, W.,
HAASE, E.,
JANZEN, H.,
POHL, W.,
MIRSCH, E. und
THIEME, G.: Die Hellphase des Elektrooculogramms bei unterschiedlichen Beleuchtungsstärken. Graefes Archiv Ophthal. 182, 357-362 (1971).
- MÜLLER-LIMMROTH, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959).
- NOELL, W.K.: Azide-sensitive potential difference across the eye bulb. Amer. J. Ophthal. 170, 217-238 (1952).
- NOELL, W.K.: Studies on the electrophysiology and metabolism of the retina. School of Aviat. Med. Project No. 21-1201-0004 (1953).
- NOELL, W.K.: Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual

- Amer. J. Ophthal. 36, 103-114 (1953).
- NOELL, W.K.: The origin of the electroretinogram. Amer. J. Ophthal. 38, 78-90 (1954).
- O'ROURKE, J.,
MACRI, F.J. und
BERGHOFER, B.: Studies in uveal physiology. Arch. Ophthal. 81, 526 (1969).
- RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augeninnendruck. Bücherei des Augenarztes. Herausg. von R. Thiel (742) Stuttgart: Ferdinand Enke (1963).
- RUISSEAU, J.P. du,
LAURENDEAU, E.: Effets metaboliques et circulatoires du "complamin" chez des arterio-sclerotiques. Un. Med. Canada 95, 1171-7 (1966).
- SAKANOVE, M.: Possible mechanism of newly formed aqueous humour formation from ciliary body. Concerning with carbonic anhydrase action. Jap. J. clin. Ophthal. 20, 227-234 (1966). Zit. nach Zentralblatt für d. gesamte Ophthalmologie 97 (1966/67).
- SANDER-TRESKE, R.: Beitrag zur Behandlung sklerotisch bedingter cerebraler Durchblutungsstörungen mit Hydergin. Berliner Medizin 14, 9.207 (1963).
- SCHNEIDER, M., und
REIN, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen. 16. Auflage, Springer-Verlag 1971, S. 7-50.
- SCHÖN, H.: Zit. nach BOHNHOFF, H.J. (1972, s.o.): Referat auf der 68. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Wiesbaden (1962).

- SCHOTT, E.: Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels des Saitengalvanometers. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 140, 79-90 (1922).
- SCHNELL, R. und OSWALD, W.R.: Geriatriische Pharmakotherapie des neurasthenischen Syndroms. Ärztliche Forschung XXI: 12, 464-470 (1967).
- STEGE, W.: Die Beeinflussung des Plättchenagglutinationstestes durch Xantinol-Nicotinat. Med. Welt 24, 301-302 (1973).
- STEPANIK, J.: Das Bestandpotential des Auges und die experimentelle Steigerung des intraocularen Druckes beim Menschen. Graefes Archiv Ophthal. 160, 226-235 (1958).
- TÄUMER, R., MACKENSEN, G., HARTMANN, H., MOSER, U., STEHLE, R., WERNER, W. und WOLF, R.: Verhalten des "Bestandpotentials" des menschlichen Auges nach Belichtungsänderungen. Inter- und intraindividuelle Schwankungen, Abhängigkeit der Leuchtdichtedifferenz. Graefes Archiv. klin. exp. Ophth. 189, 81-97 (1974).
- THALER, A. und HEILIG, P.: The steady state in EOG. XI. Symposium of the ISERG, 19.-22.9.73, Bad Nauheim.
- THIESEN, J. und FISCHER, Th.: On a new method of therapy of peripheral and cerebral circulatory disorders with 3- (methoxyethylamino)-2- hydroxypropyltheophylline - β -pyridine -carboxylic acid (complamin). Medizinische No. 31-32: 1427-32 (1959).
- TSACOPOULOS, M. und DAVID, N. J.: The Effect of arterial PCO_2 on relative retinal blood flow in monkeys. Investigative Ophthal., Vol. 12, Number 5 (May 1973).

WALLER, A. D.:

Zit. nach A. KOHLRAUSCH:
Elektrische Erscheinungen am
Auge, Hb. norm. und path.
Physiologie von A. BETHE,
von BERGMANN und A. ELLINGER,
Springer-Verlag, Berlin 1931.

WISTRAND, P.J. und
MAREN, Th. H.:

The effect of carbonic anhydrase
inhibition on intraocular pressure
of rabbits with different blood
CO₂ equilibria.
Amer. J. Ophthal., Ser. 3, 50,
291-297 (1960).

WISTRAND, P.J.:

Sulphonamide carbonic anhydrase
inhibitors. Studies with special
reference to their ocular effects.
Acta Soc. Med. upsalien. 66,
1-12 (1961).

ZELLER, W.,
SCHÖN, H. und
GRIMM, B.:

Untersuchungen zur Beeinflussbar-
keit der Fettklär-Insuffizienz.
Med. Klin. 59, Nr. 37, 1457-
1459 (1964).

Lebenslauf

Am 11.9.1950 wurde ich als erstes Kind des Maschinen-schlossers Helmut Rompf und seiner Ehefrau Elfriede (geb. Weyel) in Nister-Möhrendorf (Oberwesterwaldkreis) geboren. Im Jahre 1953 verzog unsere Familie nach Gershasen (Oberwesterwaldkreis), wo ich 1957 in die dortige einklassige Volksschule eingeschult wurde. Diese besuchte ich bis 1962 und wechselte dann über in die Sexta des (damaligen) staatlichen neusprachlichen und mathematisch-naturwissenschaftlichen Progymnasiums Westerburg. Nachdem ich alle Klassen durchlaufen hatte, legte ich im Juni 1970 die Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Schule mit Erfolg ab. Im Herbst des gleichen Jahres begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Human-medizin. An der gleichen Universität bestand ich am 7.10.1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 22.3.1973 die ärztliche Vorprüfung und schließlich im Sommersemester 1976 die ärztliche Prüfung.

Herrn Prof. Dr. A. NOVER danke ich für die Möglichkeit,
an seiner Klinik wissenschaftlich-experimentell zu arbeiten.

Herrn Prof. Dr. P. HOCHGESAND danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas und seine freundliche Unter-
stützung im Verlaufe der Arbeit.

Herrn Dr. K. H. SCHICKETANZ vom Institut für Medizinische
Statistik und Dokumentation danke ich für die wertvolle Hilfe
bei der statistischen Bearbeitung der Versuchsergebnisse.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau U. DEBLING vom elektro-
physiologischen Labor der Augenklinik Mainz, die die Ver-
suche durchführte und sich auch weiterhin sehr hilfsbereit
bei der Fertigstellung der Arbeit zeigte.



